



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

MARCELO ADEODATO BELLO

**Biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em mulheres com
câncer de mama: perfil clínico e prognóstico**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

RIO DE JANEIRO

2020



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

MARCELO ADEODATO BELLO

**Biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em mulheres com
câncer de mama: perfil clínico e prognóstico**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como
parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor
em Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

**RIO DE JANEIRO
2020**

B446b Bello, Marcelo Adeodato.

Biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em mulheres com câncer de mama: perfil clínico e prognóstico. / Marcelo Adeodato Bello – Rio de Janeiro, 2020. 101f : il.

Doutorado (Tese em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

1. Neoplasias da Mama. 2. Neoplasias da Mama/cirurgia. 3. Terapia Neoadjuvante. 4. Quimioterapia. 5. Linfonodo/axila. I. Thuler, Luiz Claudio Santos. (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.994497042



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

MARCELO ADEODATO BELLO

**BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: PERFIL CLÍNICO
E PROGNÓSTICO**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Aprovada em: 28/02/2020

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Marcelo Alves Soares - Presidente

Prof. Dra. Andréia Cristina de Melo

Prof. Dr. Antonio Braga

Prof. Dr. Afrânio Coelho de Oliveira

Prof. Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land – Suplente I

Prof. Dra. Livia Costa de Oliveira – Suplente II

**RIO DE JANEIRO
2020**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: PERFIL CLÍNICO E PROGNÓSTICO

RESUMO

TESE DE DOUTORADO

Marcelo Adeodato Bello

Este projeto tem como objetivo geral avaliar a frequência da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e o impacto no prognóstico de mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama. Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectiva em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, matriculadas no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCIII/INCA), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015. Foram incluídas aquelas sem indicação primária de cirurgia, submetidas à quimioterapia neoadjuvante. As mulheres elegíveis foram acompanhadas até 28 de fevereiro de 2019. Os dados foram coletados nos prontuários físico e eletrônicos, por meio de um instrumento confeccionado para este fim. Reuniram-se as seguintes variáveis: sociodemográficas, clínicas, tumorais, do tratamento oncológico e prognósticas. Foi realizada análise descritiva da população do estudo. Para avaliar a validade entre as abordagens axilares (BLS e LA), foi analisada a concordância simples, a sensibilidade a especificidade e o valor preditivo negativo. A avaliação entre os desfechos categóricos e as variáveis independentes foi realizada pela regressão logística univariada e múltipla. Para a avaliação exploratória de sobrevida, foi efetuado o método de Kaplan-Meier. E o modelo de regressão de Cox pelo método Stepwise Forward. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA em 10 de dezembro de 2012 (CAAE: 06794512.3.00005274). No período do estudo, foram elegíveis 910 mulheres, com média de idade de 51,58 anos (DP 11,46). O estágio clínico III foi o mais frequente (53,5%) e a maioria foi classificada nos subtipos luminal A (17,8%) e luminal B (52,2%). A BLS foi realizada em 266 mulheres e, destas, 105 foram seguidas de linfadectomia axilar. Até a última coleta de dados, as mulheres tinham acompanhamento mediano de 44 meses (7 a 72). Nesse período, 28,2% delas tiveram evolução de doença, sendo a maioria a distância (77,2%). O tempo médio de sobrevida livre de doença foi de 48,9 meses (IC 95% 47,4 a 50,5) sendo maior entre as mulheres submetidas à BLS ($p < 0,001$). O óbito ocorreu em 18,2% das pacientes, em sua grande maioria, em decorrência do câncer. O tempo médio de sobrevida global foi de 63,1 meses (IC 95% 61,8-64,3), sendo maior entre as mulheres submetidas à BLS ($p < 0,001$).

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Neoplasias da Mama/cirurgia. Terapia Neoadjuvante. Quimioterapia. Linfonodo/axila.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AFTER NEO-ADJUVANT THERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER: CLINICAL AND PROGNOSTIC PROFILE

ABSTRACT

TESE DE DOUTORADO

Marcelo Adeodato Bello

This project aims to evaluate the frequency of sentinel lymph node biopsy and the impact on the prognosis of women undergoing neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. An observational retrospective cohort study was conducted in women diagnosed with breast cancer enrolled at Cancer Hospital III of the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (HCIII/INCA) from January 2013 to December 2015. Those without primary indication for surgery, who underwent surgery neoadjuvant chemotherapy, were included. Eligible women were followed until February 28, 2019. Data were collected from the physical and electronic medical records using an instrument designed for this purpose. Eligible women were followed until February 28, 2019. Data were collected from the physical and electronic medical records using an instrument designed for this purpose. The following groups of variables were collected: sociodemographic, clinical, tumor, cancer treatment and prognosis. Descriptive analysis of the study population was performed. To assess validity between axillary approaches (BLS and LA), simple agreement, sensitivity to specificity, and negative predictive value were analyzed. The evaluation between categorical outcomes and independent variables was performed by univariate and multiple logistic regression. For exploratory survival assessment, the Kaplan-Meier method will be performed. The Cox regression model will be performed by the Stepwise Forward method. This project was approved by INCA Research Ethics Committee on December 10, 2012 (CAAE 06794512.3.00005274). During the study period, 910 women were eligible, with a mean age of 51.58 years (SD 11.46). Clinical stage III was the most frequent (53.5%) and most were classified into luminal A (17.8%) and luminal B (52.2%) subtypes. BLS was performed in 266 women and 105 of these were followed by axillary lymphadenectomy. Until the last data collection, women had a median follow-up of 44 months (7 to 72). During this period, 28.2% of women had disease progression, most of them at a distance (77.2%). The mean disease-free survival time was 48.9 months (95% CI 47.4 to 50.5), being longer among women undergoing BLS ($p < 0.001$). Death occurred in 18.2% of the patients, mostly due to cancer. The median overall survival time was 63.1 months (95% CI 61.8-64.3), being longer among women undergoing BLS ($p < 0.001$).

Key words: Breast Neoplasms. Breast Neoplasms/surgery. Neoadjuvant Therapy. Drug Therapy. Lymph Nodes/axilla.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1	Epidemiologia	4
2.2	Fatores de risco.....	9
2.3	Quimioterapia neoadjuvante	12
2.4	Resposta patológica completa.....	13
2.5	Fatores prognósticos e preditivos no câncer de mama.....	14
2.5.1	<i>Tamanho do tumor.....</i>	15
2.5.2	<i>Invasão linfonodos axilares.....</i>	15
2.5.3	<i>Grau histológico.....</i>	16
2.5.4	<i>Tipo histológico.....</i>	16
2.5.5	<i>Receptores hormonais</i>	17
2.5.6	<i>Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.....</i>	18
2.5.7	<i>Proteína Ki-67.....</i>	20
2.6	Estadiamento	21
2.7	Classificação molecular	21
2.8	Biópsia do linfonodo sentinela	22
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	31
4.1	Geral.....	31
4.2	Específicos.....	31
5	MÉTODOS.....	32
5.1	Tipo de estudo.....	32
5.2	População de estudo e critérios de elegibilidade.....	32
5.3	Coleta dos dados.....	32
5.4	Análise dos dados.....	36
5.5	Número de participantes.....	37
5.6	Aspectos éticos.....	38
6	RESULTADOS	39

6.1	População de estudo.....	39
6.2	Características demográficas, clínicas e de tratamento das mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar.....	40
6.3	Características da abordagem axilar e validade da biópsia do linfonodo sentinela na predição do <i>status</i> axilar.....	48
6.4	Sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com a abordagem axilar.....	52
7	DISCUSSÃO	59
8	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	ANEXOS	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 6.1	Frequência dos motivos de exclusão das participantes do estudo (n=188).....	40
Tabela 6.2	Frequência das características demográficas ao diagnóstico de câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar (n=918).....	41
Tabela 6.3	Frequência das características clínicas ao diagnóstico de câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar (n=918).....	42
Tabela 6.4	Frequência das características clínicas tumorais pré-quimioterapia neoadjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918).....	43
Tabela 6.5	Frequência das características moleculares tumorais, de acordo com a abordagem axilar (n=918).....	44
Tabela 6.6	Frequência das características do tratamento neoadjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918).....	45
Tabela 6.7	Frequência das características do tratamento cirúrgico e adjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918)	46
Tabela 6.8	Regressão múltipla dos fatores associados à realização de biópsia do linfonodo sentinela (n=918).....	47
Tabela 6.9	<i>Status</i> dos linfonodos sentinelas e linfonodos não sentinelas em pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela seguida de linfadenectomia axilar após a quimioterapia neoadjuvante	49
Tabela 6.10	<i>Status</i> dos linfonodos em pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela seguida de linfadenectomia axilar após a quimioterapia neoadjuvante (n=99).....	50
Tabela 6.11	Fatores associados à concordância na avaliação do <i>status</i> axilar da biópsia do linfonodo sentinela e da linfadenectomia axilar (n=99).....	51
Tabela 6.12	Características da evolução da doença em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918).....	52
Tabela 6.13	Tempo de sobrevida livre de doença em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (Kaplan-Meier) (n=918).....	54
Tabela 6.14	Fatores associados à sobrevida livre de doença (regressão univariada e múltipla de Cox) em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918).....	55
Tabela 6.15	Tempo de sobrevida global em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (Kaplan-Meier) (n=918).....	57
Tabela 6.16	Fatores associados à sobrevida global (regressão univariada e múltipla de Cox) em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918).....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina).....	6
Figura 2.2	Taxa bruta de mortalidade por câncer de mama nas Regiões Geográficas Brasil, por 100 mil mulheres, em 2016.....	6
Figura 2.3	Taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, por 100 mil mulheres entre 1980 e 2016.....	7
Figura 2.4	Taxa de mortalidade por câncer de mama segundo Regiões do Brasil, padronizadas por idade, entre 1980 e 2016.....	8
Figura 2.5	Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres, padronizadas por idade em cidades selecionadas.....	9
Figura 6.1	Fluxograma da identificação das pacientes do estudo.....	39
Figura 6.2	Frequência de comorbidades ao diagnóstico de câncer de mama	42
Figura 6.3	Tempo de sobrevida livre de doença, de acordo com a abordagem axilar...	53
Figura 6.4	Tempo de sobrevida global, de acordo com a abordagem axilar	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Adriamicina/ciclofosfamida
ACHO	Anticoncepcional hormonal oral
ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALMANAC	<i>Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance</i>
AMAROS	<i>After Mapping of the Axilla Radiotherapy or Surgery</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BLS	<i>Biópsia do linfonodo sentinela</i>
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CISH	Hibridização <i>in situ</i> cromogênica
DM-1	Derivado de maitansina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
HC III	Hospital do Câncer III
HE	Hematoxilina-eosina
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (do inglês, <i>human epidermal growth factor receptor-type 2</i>)
IBCSG	<i>International Breast Cancer Study Group</i>
ICC	Índice de comorbidade de Charlson
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGF-1	Fator de crescimento insulina- <i>like</i>
IHC	Imuno-histoquímica
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LA	Linfadenectomia axilar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
NSG	<i>Nottingham Grading System</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QTneo	Quimioterapia neoadjuvante
RE	Receptor de estrogênio
Re α	Receptor de estrogênio alfa
Re β	Receptor de estrogênio beta
RH	Receptor hormonal
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RP	Receptores de progesterona
RPC	Resposta patológica completa
RR	Risco relativo
RXT	Radioterapia
SBR	Scarff, Bloom e Richardson
SENTINA	<i>Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy</i>
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
Tc	Tecnécio
TDM-1	Trastuzumabe emtansine
TH	Terapia de hormonal
TNBC	Câncer de mama triplo-negativo (do inglês, <i>triple-negative breast cancer</i>)
TNM	Classificação de Tumores Malignos
UICC	União Internacional contra o Câncer (do inglês, <i>Union for International Cancer Control</i>)
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, o tratamento do câncer de mama evoluiu de uma abordagem inicialmente cirúrgica, que tinha como objetivo o controle locorregional da doença, para um manejo multidisciplinar com a introdução da terapia sistêmica, o que resultou em melhora significativa da sobrevida (AHMED; LENNARD, 2009).

O momento ideal da terapia sistêmica tem sido estudado por várias décadas e existem boas evidências que apoiam a abordagem neoadjuvante para alguns tipos de câncer de mama. A quimioterapia neoadjuvante (QTneo) significa que o início da terapia sistêmica ocorrerá antes do tratamento locorregional definitivo, no caso, a cirurgia em uma das suas modalidades. Alguns autores também se referem a ela como terapia sistêmica primária ou quimioterapia pré-operatória. Enquanto historicamente a abordagem neoadjuvante esteve reservada para pacientes com doença inoperável, no atual manejo do tratamento do câncer de mama, essa abordagem deixa de estar reservada para pacientes não apenas com câncer de mama inflamatório ou localmente avançado, mas também para alguns subtipos de câncer de mama operáveis e em estágio inicial (RASTOGI *et al.*, 2008; SPRING *et al.*, 2017).

A QTneo também proporciona a oportunidade de avaliar a resposta do tumor *in vivo* ao tratamento sistêmico, o que vem mostrando ser mais um importante fator prognóstico individual, já que pacientes que apresentam resposta completa à terapia neoadjuvante tendem a apresentar melhores resultados gerais de sobrevida (ASSELAIN *et al.*, 2018).

Hoje, já é comum encontrar, na prática clínica diária, pacientes com resposta clínica completa à QTneo, sendo que isto tem levantado questões importantes sobre qual a melhor estratégia locorregional a ser utilizada, considerando os riscos de recorrência local e complicações relacionadas a essas escolhas terapêuticas (ASSELAIN, *et al.*, 2018).

Uma questão ainda muito discutida é sobre as pacientes que tiveram resposta clínica e radiológica completa à QTneo, mas que apresentavam comprometimento axilar confirmado antes desse tratamento (KUEHN *et al.*, 2013; FU *et al.*, 2014).

A abordagem cirúrgica clássica seria realizar o esvaziamento axilar, entretanto, vários estudos que buscaram estabelecer a validade da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) na predição do *status* axilar têm demonstrado ser este um método confiável para várias situações, assim como apresentam os fatores associados às discordâncias ainda existentes entre os métodos de abordagem axilar (ERDAHL; BOUGHEY, 2014; BOUGHEY *et al.*, 2015)

Alguns autores acreditam que o esvaziamento da axila, nesses casos, oferece a segurança oncológica necessária a longo prazo, enquanto outros acreditam que o manejo conservador da axila é o caminho natural na mesma direção do conceito da cirurgia conservadora da mama após o tratamento neoadjuvante (MAURI *et al.*, 2005; DERKS; VAN DE VELDE, 2018).

Atualmente, as técnicas modernas para identificação do linfonodo sentinela após a QTneo vêm conseguindo taxas de falso-negativos aceitáveis e, conseqüentemente, tornando a BLS após a QTneo mais confiável, reduzindo assim as complicações inerentes ao esvaziamento axilar (KUEHN *et al.*, 2013; BOUGHEY *et al.*, 2015; BOILEAU *et al.*, 2015).

Além disso, a QTneo pode ajudar a erradicar a doença micrometastática e servir como um modelo *in vivo* para testar a quimiossensibilidade e oferecer os mesmos benefícios de sobrevida da quimioterapia adjuvante (DEMICHELE *et al.*, 2017).

A obtenção de resposta patológica completa (RPC), que é definida como a ausência de câncer invasivo no estudo anatomopatológico, após QTneo, está associada a resultados superiores de sobrevida (CORTAZAR *et al.*, 2014; SAW *et al.*, 2019, SPRING *et al.*, 2017), com taxas mais elevadas de RPC nos subtipos de câncer de mama positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (do inglês, *human epidermal growth factor receptor-type 2* – HER2) ou o denominado câncer de mama triplo-negativo (do inglês, *triple-negative breast cancer* – TNBC), que não expressa positividade para os receptores hormonais (RH) ou para o HER2 (PEROU *et al.*, 2000; PRACELLA *et al.*, 2013; VUONG *et al.*, 2014; SONNENBLICK *et al.*, 2014 ; SØRLIE *et al.*, 2001).

A RPC da axila também pode significar um melhor resultado do tratamento oncológico e com ganhos de sobrevida para as pacientes. Além disso, alguns estudos demonstram que a RPC, quando ocorre na mama e nos linfonodos axilares, proporciona um melhor resultado da sobrevida quando comparada com a RPC apenas do tumor invasivo da mama (JUN *et al.*, 2019; BI *et al.*, 2019; CARTER *et al.*, 2019). Portanto, a avaliação da axila RPC na axila em conjunto com a RPC da mama pode ser mais significativa do que a RPC apenas na axila ou apenas na mama.

A possibilidade de predizer em quais subtipos de câncer de mama e estádios a RPC na mama poderá ser obtida, assim como em quais a RPC da axila tem maior probabilidade de acontecer, poderá ajudar na seleção das pacientes que, após a QTneo, serão beneficiadas pela cirurgia mínima, ou até mesmo a omissão da cirurgia axilar poderá ser considerada.

A análise mais individualizada dos casos, baseada nos dados disponíveis na literatura, vem demonstrando que a predição do *status* axilar poderia ser obtida de forma segura com a BLS. Porém, novos estudos devem ser realizados para produção de mais evidências a respeito desse procedimento (MAURI *et al.*, 2005; CAIN *et al.*, 2017; SELLI; SIMS, 2019).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia

As doenças neoplásicas representam um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que, em 2018, a incidência de câncer tenha ultrapassado 18 milhões de novos casos e que ocorreram, aproximadamente, 9,5 milhões de morte por câncer no mundo. Em 2016, houve cerca de 57 milhões de óbitos no mundo e o câncer foi responsável por 8,2 milhões deles, o que representa 13% de todas as mortes. Para o ano de 2020, a previsão é que o número de novos casos de câncer seja da ordem de 15 milhões, e que 10,5 milhões de óbitos ocorram. Destes, cerca de 60% serão em países em desenvolvimento (WHO, 2019).

O câncer de mama é o segundo mais frequente, sendo o mais comum entre as mulheres. Sua incidência corresponde a 11,6% de todos as neoplasias malignas (cerca de 2,1 milhões de novos casos no mundo em 2018) e a 24,2% de todos os casos de câncer em mulheres, o que significa ser duas vezes mais frequente do que o câncer em qualquer outro órgão feminino, sendo também a principal causa de morte por câncer na população feminina e a quinta causa de morte entre todos as neoplasias malignas na população mundial (BRAY *et al.*, 2018; WHO, 2018; WHO, 2019).

A incidência do câncer de mama é maior nos países desenvolvidos, sendo mais alta na Austrália e Nova Zelândia, com uma taxa padronizada de 94,2 por 100 mil mulheres, seguido das Regiões Ocidental e Norte da Europa e da América do Norte. A América do Sul possui uma incidência intermediária, com a taxa padronizada de 56,8 por 100 mil mulheres e, nas Regiões Centrais da África e Ásia, encontram-se as menores taxas mundiais, com a taxa padronizada de 25,9 por 100 mil mulheres. Para a população feminina mundial, a incidência do câncer de mama apresenta uma taxa padronizada de 46,3 por 100 mil (WHO, 2018; FERLAY *et al.*, 2018; WHO, 2019).

Nos países desenvolvidos, observa-se um pequeno aumento da incidência com tendência a estabilidade dessa neoplasia, acompanhado pela redução da mortalidade na faixa etária maior do que 50 anos, o que provavelmente acontece em razão não só da evolução dos tratamentos disponíveis, como também da adoção de políticas de detecção precoce e garantia de acesso aos serviços de saúde (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003; ROCHA-BRISCHILIARI *et al.*, 2017). Um estudo que avaliou a incidência de câncer e sua relação com o índice de desenvolvimento humano (IDH) de 184 países demonstrou que o câncer de mama entre as

mulheres foi mais frequente em países com IDH alto e médio e o segundo mais frequente em países com IDH baixo, sendo a principal causa de morte por câncer feminino em 53% dos países (BRAY *et al.*, 2012).

Os países da América Latina apresentam um persistente aumento da incidência do câncer de mama, porém, diferente dos países desenvolvidos que tendem a uma estabilidade, essa incidência deverá aumentar ainda mais pelo próximos anos, já que a chamada transição epidemiológica ainda se encontra incompleta nessa Região e pelo fato de o câncer de mama ser uma doença predominantemente da idade adulta (MEROPOL; SCHULMAN, 2007; ROCHA-BRISCHILIARI *et al.*, 2017).

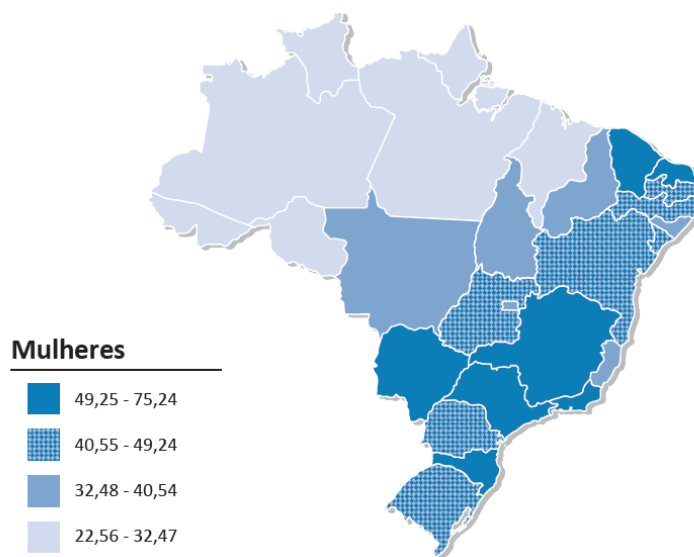
Seu prognóstico é relativamente bom quando diagnosticado nos estádios iniciais e, em virtude da sua alta incidência e da evolução dos seus tratamentos, é hoje o câncer mais prevalente no mundo, atingindo quase 90% de sobrevida em cinco anos em alguns países (KAMANGAR, 2006; HOWLADER *et al.*, 2019).

A taxa de mortalidade por câncer de mama tem apresentado um decréscimo nos últimos 25 anos na América do Norte e em alguns países da Europa. Esse fato pode ser atribuído à diminuição do uso de terapia de reposição hormonal (em especial, nos Estados Unidos), à detecção precoce e, particularmente, aos avanços no tratamento da doença. Entretanto, esse fato não ocorre em todos os países (FREITAS-JÚNIOR *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2011).

No Brasil, o câncer de mama também é o mais comum entre as mulheres, representando 29,5% dos casos novos de câncer por ano. Estimam-se, para cada ano do triênio 2020-2022, 66.280 novos casos, o que corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019b). A incidência do câncer de mama no Brasil varia de acordo com a Região estudada, sendo mais frequente nas mulheres das Regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste e Nordeste; na Região Norte, é o segundo mais incidente (**figura 2.1**). Em relação à faixa etária, 70 anos ou mais, observa-se um leve acréscimo nas medianas ao longo dos anos, enquanto uma leve tendência decrescente foi observada nas faixas de 40 a 49 anos. Para as faixas de 20 a 39 e 50 a 69 anos, foi observada estabilidade. A mediana das taxas brutas de incidência de câncer de mama para o Brasil, no período de 2000 a 2010, foi de 49,3 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019a).

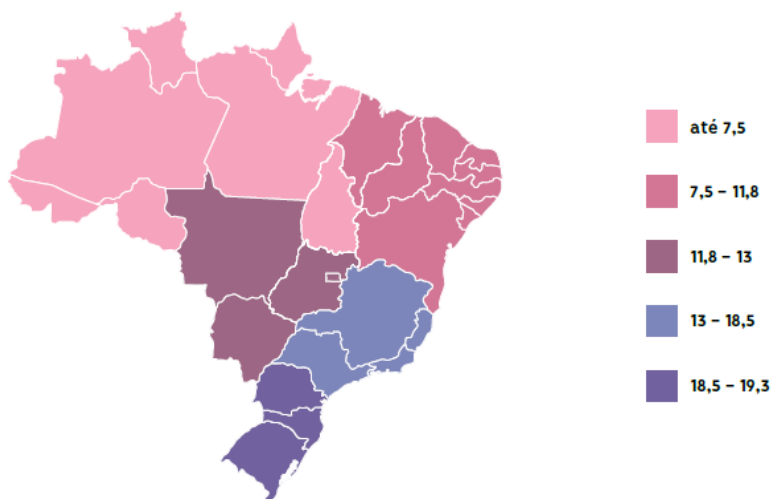
A mortalidade no Brasil apresenta um risco estimado de 13/100 mil, semelhante à taxa mundial, porém esta varia entre as Regiões Geográficas do país, com as maiores taxas observadas nas Regiões Sul e Sudeste (**figura 2.2**) (WHO, 2018; INCA, 2019a; WHO, 2019).

Figura 2.1 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)



Fonte: INCA, 2019b.

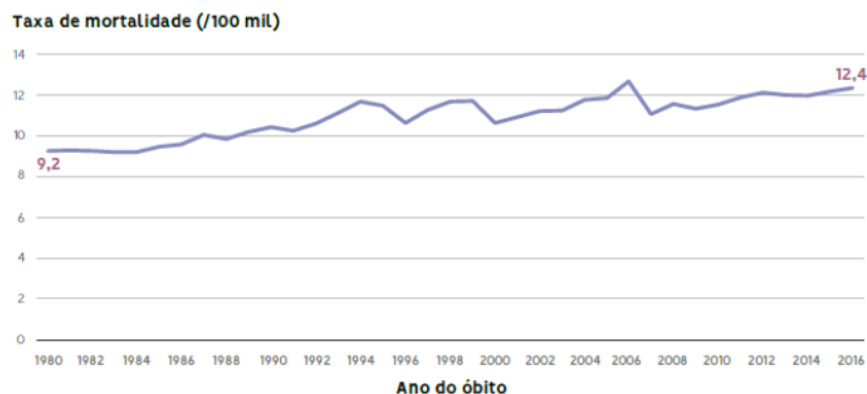
Figura 2.2 – Taxa bruta de mortalidade por câncer de mama nas Regiões Geográficas do Brasil, por 100 mil mulheres, em 2016



Fonte: INCA, 2019a.

Entre os anos de 1980 e 2016, foi observada uma tendência de aumento das taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade em todas as Regiões do país (figura 2.3).

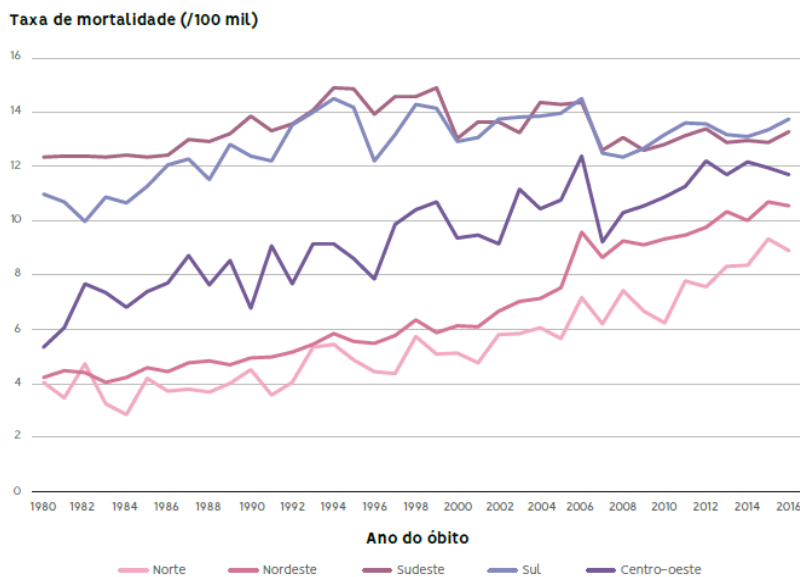
Figura 2.3 – Taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, por 100 mil mulheres entre 1980 e 2016



Fonte: INCA, 2019a.

Entretanto, existe uma diferença na magnitude das taxas quando as Regiões são comparadas. As Regiões Norte e Nordeste têm as menores taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, em todos os períodos, enquanto Sul e Sudeste apresentam os valores mais elevados do Brasil nesse período de 35 anos. A Região Centro-Oeste, em 1980, apresentava taxas padronizadas de mortalidade por câncer de mama semelhantes às do Norte e do Nordeste, mas, com o passar dos anos, está se aproximando da magnitude das taxas das Regiões Sul e Sudeste. A partir de 2005, a diferença observada entre as Regiões é visivelmente menor, possivelmente pela contribuição da melhoria da informação sobre mortalidade ao longo do tempo nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (INCA, 2019a) (figura 2.4).

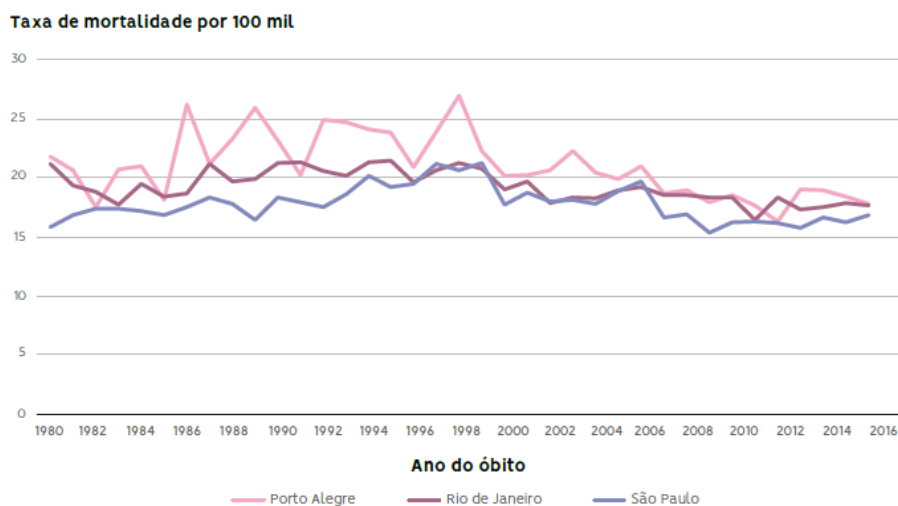
Figura 2.4 – Taxa de mortalidade por câncer de mama segundo Regiões do Brasil, padronizadas por idade, entre 1980 e 2016



Fonte: INCA, 2019a.

Quando se observa a tendência temporal das taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, nas cidades de Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo, verifica-se uma tendência de queda a partir do ano 2000, o que possivelmente reflete em avanços no acesso ao diagnóstico e ao tratamento (figura 2.5). As disparidades na mortalidade por câncer de mama foram encontradas em todo o país, com tendências crescentes ocorrendo, predominantemente, nas Regiões Norte e Nordeste. Uma das explicações para esse fato está nas diferentes oportunidades de acesso ao tratamento entre as pacientes que vivem em áreas rurais e no Norte do Brasil (GONZAGA *et al.*, 2014). Portanto, vale a pena destacar que as taxas de mortalidade estão relacionadas ao acesso aos serviços de saúde assim como certamente à qualidade desses serviços.

Figura 2.5 – Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres, padronizadas por idade em cidades selecionadas



Fonte: INCA, 2019a.

2.2 Fatores de risco

Os fatores de risco são, em parte, conhecidos e compreendem os fatores internos, de predisposição genética ou dependente da constituição hormonal, e os fatores externos ou ambientais, constituídos pelos agentes físico-químicos, são capazes de causar dano ao patrimônio genético (BERRINO *et al.*, 2002). Entre os fatores de risco conhecidos, o principal fator para desenvolver câncer de mama é ser mulher. Embora homens possam apresentar esse tipo de câncer, a doença é pelo menos 100 a 150 vezes mais frequente entre as mulheres. Isto se deve à maior quantidade de tecido mamário encontrado nas mulheres e à sua exposição ao estrogênio endógeno (FLETCHER; ELMORE, 2003). Outros fatores de risco já conhecidos são:

a) Idade: A idade avançada continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. A incidência de câncer de mama aumenta com a idade, alcançando em mulheres acima dos 60 anos mais de 200 casos para cada 100 mil mulheres. É raro antes dos 25 anos de idade, correspondendo a menos de 1% dos casos, e pouco comum nas mulheres entre 30 e 40 anos de idade – cerca de 7% dos casos (JARDINES *et al.*, 2008). A idade mediana do diagnóstico no Brasil é de 56 anos (INCA, 2019).

b) História pregressa de câncer de mama e história familiar: O risco de desenvolver um câncer na mama contralateral para mulheres que já tiveram câncer de mama é duas a seis vezes maior do que o risco da população geral para o desenvolvimento de um tumor primário de mama (CHEN *et al.*, 1999). Nas portadoras de mutação genética nos genes *BRCA 1* e *2* que

já desenvolveram um câncer de mama, esse risco pode ser triplicado em comparação com as que não possuem essa mutação (JARDINES *et al.*, 2008). No caso da história familiar, a presença de parentes de primeiro grau, como mãe ou irmã, com câncer de mama, pode elevar em duas a três vezes o risco de uma mulher com esse parentesco a desenvolver a doença. Estima-se que, aproximadamente, 5% a 10% de todos as neoplasias de mama sejam de causas genéticas, podendo chegar até 27% quando associadas a fatores ambientais ou epigenéticos (TURKOZ *et al.*, 2013).

c) **Fatores hormonais e reprodutivos:** Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. A menarca antes dos 11 anos, a menopausa após os 54 anos, e o elevado número de ciclos ovulatórios ininterruptos (maior do que 420) estão associados ao aumento de risco (HENDERSON *et al.*, 1985; BERRINO *et al.*, 2002). Mulheres com a menarca antes dos 11 anos de idade possuem um risco cerca de 20% maior de desenvolver a doença ao longo da vida quando comparadas aquelas que tiveram sua primeira menstruação após os 14 anos de idade, assim como possuem risco maior para desenvolverem tumores mais agressivos (ORGÉAS *et al.*, 2008). Em relação à idade da primeira gestação a termo, mulheres que têm o primeiro filho após os 30 anos de idade possuem um risco aproximado duas vezes maior quando comparadas com as mulheres com nascimento do primeiro filho antes dos 18 anos de idade. A amamentação está associada à diferenciação celular, protegendo contra o aparecimento de câncer de mama em mulheres jovens, em especial, o aleitamento do filho tido precocemente. Longos períodos de lactação reduzem o risco para câncer de mama, sendo essa redução proporcional ao aumento do tempo de amamentação, assim como a amamentação exclusiva reduz ainda mais o risco de câncer de mama quando comparadas com mulheres que não amamentaram exclusivamente (BERRINO *et al.*, 2002; UNAR-MUNGUÍA *et al.*, 2017). A terapia de hormonal (TH) está associada a um pequeno aumento de risco para câncer de mama em mulheres que fizeram uso de TH por cinco anos ou mais, porém esse risco pode aumentar de forma significativa em mulheres com mais de 50 anos de idade e que fizeram TH por dez anos ou mais. A utilização da TH por até cinco anos parece não aumentar significativamente o risco para doença (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019), assim como não haveria diferença na sobrevivência das mulheres com câncer de mama que fizeram TH antes do diagnóstico ou não (YU *et al.*, 2017). O uso de anticoncepcional hormonal oral (ACHO), e sua associação com câncer de mama, já foi alvo de diversos estudos epidemiológicos com conclusões similares. A utilização frequente de ACHO apresenta um discreto aumento no risco relativo para câncer de mama

(RR=1,24), mas esse risco desaparece após dez anos de suspensão (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019). Em um grande estudo dinamarquês, publicado recentemente, que acompanhou cerca de 1,8 milhão de mulheres entre 15 e 49 anos, que foram seguidas em média por 10,9 anos (um total de 19,6 milhões de pessoas-ano), ocorreram 11.517 casos de câncer de mama. Em comparação com mulheres que nunca usaram contracepção hormonal, o risco relativo de câncer de mama entre todos os usuários atuais e recentes da contracepção hormonal foi de 1,20. O aumento absoluto dos cânceres de mama diagnosticados entre as usuárias de qualquer tipo de ACHO foi de 13 (IC 95%, 10 a 16) por 100 mil mulheres ou, aproximadamente, um câncer de mama extra para cada 7.690 mulheres que usam ACHO contracepção por um ano. Entretanto, apenas duas pacientes tiveram câncer abaixo dos 35 anos e a maioria dos casos ocorreu após os 40 anos, o que sugere que os riscos do câncer de mama precisam ser equilibrados em relação ao benefício do uso de ACHO (MØRCH *et al.*, 2017). Existe uma relação linear entre a idade no primeiro uso do ACHO e o risco de câncer de mama. Mulheres que iniciaram seu uso antes dos 20 anos de idade apresentam um risco maior de desenvolver a doença. Nas mulheres que tiveram a doença e utilizaram o ACHO, não ocorreu diferença estatística em relação ao *status* do RH do tumor (ROSENBERG *et al.*, 2008; REID, 2018; JI *et al.*, 2019).

d) Consumo de álcool: A ingestão regular de álcool, mesmo que em quantidade moderada, é identificada como fator de risco para o câncer de mama. Essa associação vem sendo consistente na maioria dos estudos realizados nos últimos anos. Entre os possíveis mecanismos para explicá-la, talvez o mais importante seja o fato de que mulheres que consomem álcool apresentam níveis elevados de estrogênios, em especial o estradiol. Outros mecanismos plausíveis seriam o aumento da susceptibilidade à carcinogênese do parênquima mamário causado pelo etanol, assim como o dano causado por este ao ácido desoxirribonucleico (DNA) das células mamárias. Entretanto, esses processos seriam provavelmente dependentes da quantidade de álcool consumida (SINGLETARY; GAPSTUR, 2001). Em uma metanálise envolvendo 53 estudos, realizada na Inglaterra, observou-se um aumento de risco em 7,1% (IC 95%: 5,5-8,7) para cada aumento de 10 g na ingestão diária de álcool (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS. ALCOHOL, TOBACCO AND BREAST CANCER, 2002). Os resultados deste estudo sugerem que 4% dos casos de câncer de mama possam ser atribuídos ao consumo de álcool (HAMAJIMA *et al.*, 2002). Outro estudo no Reino Unido, que acompanhou mais de um milhão de mulheres entre 50 e 64 anos, observou, após 7,2 anos de seguimento, um aumento no risco de câncer de mama em 12% (IC 95%: 9-14, p-valor <0,001) para mulheres com um consumo de 10 g de

álcool por dia (ALLEN *et al.*, 2009). As evidências biológica e epidemiológica indicam uma forte e consistente relação dose-resposta entre álcool e câncer de mama, porém, a redução do consumo de álcool parece também promover a diminuição desse risco de câncer mamário (SHIELD *et al.*, 2016).

e) Obesidade: Tem sido associada ao aumento no risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. O aumento no índice de massa corpórea (IMC), assim como o aumento da circunferência abdominal, está relacionado ao aumento de risco para câncer mamário. Diversos autores sugerem que o risco de desenvolvimento de câncer mamário é 30% maior em mulheres na pós-menopausa e que apresentam o IMC >31 kg/m² (MICHELS *et al.*, 2007; AMARAL *et al.*, 2010; RAMOS-NINO, 2013). Sugere-se que, para cada 5 kg de peso adquirido desde o menor peso na vida adulta, o risco de desenvolver a doença aumenta em 8% (TRENTHAM-DIETZ *et al.*, 2000). A alta ingesta calórica, especialmente de gorduras saturadas, se relaciona também a um aumento desse risco, sendo que a redução do consumo diário de gordura para menos de 15% a 20% parece diminuir o risco para a doença, como também o consumo de micronutrientes e fibras parece ter efeito protetor para o desenvolvimento do câncer de mama, assim como a redução da ingesta de carne vermelha (WILLETT *et al.*, 2002).

f) Densidade mamográfica: Trata-se da expressão utilizada na avaliação da quantidade dos componentes teciduais (epitelial e tecido conjuntivo mamário) visualizados no exame mamográfico. As mamas com um padrão mamográfico de alta densidade; ou seja, com maior proporção de tecido glandular e estromal em relação ao tecido gorduroso na mama, possuem um o risco aumentado para o câncer de mama. Ao se comparar mulheres com densidade mamária que ocupam menos de 10% da área da mamografia com mulheres com densidade igual ou maior do que 75% na área da mamografia, estas últimas apresentam um risco aumentado de quatro a seis vezes para o desenvolvimento do câncer de mama. O mecanismo dessa associação ainda é desconhecido, porém o fator de crescimento insulina-like (IGF-1) está associado como uma provável causa (BOYD *et al.*, 2007; HUO *et al.*, 2014).

2.3 Quimioterapia neoadjuvante

O tratamento quimioterápico é muito utilizado no tratamento do câncer de mama como uma abordagem sistêmica da doença e com comprovada melhora da sobrevida nos casos indicados. A quimioterapia é conceitualmente classificada em adjuvante, quando feita após a

cirurgia; neoadjuvante, quando feita antes da cirurgia; e paliativa, no caso de presença de doença metastática.

Inicialmente, a abordagem neoadjuvante foi utilizada no tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado e inoperáveis, com vistas a conseguir melhores condições de ressecção cirúrgica da mama (ROLIM, 2012). Entretanto, na última década, a QTneo adquiriu relevância para outras finalidades, como a realização de estudos clínicos sobre a eficácia dos agentes antineoplásicos *in vivo*, a avaliação de biomarcadores preditivos e prognósticos da resposta tumoral e a realização de tratamentos cirúrgicos conservadores e com melhores resultados estéticos, não somente nos casos de carcinoma avançado, como também nos carcinomas iniciais da mama.

Os esquemas de QTneo são semelhantes aos esquemas adjuvantes e sua escolha é feita com base nos protocolos que consideram as características biológicas e moleculares de cada tumor, assim como as condições clínicas dos pacientes (LIEDTKE *et al.*, 2008; CORTAZAR *et al.*, 2014; KILLELEA *et al.*, 2015).

O principal esquema quimioterápico neoadjuvante é baseado nos regimes com antracíclicos e taxanos, sendo que, nos casos em que se observa a superexpressão do HER2, o que ocorre em cerca de 20% dos tumores malignos da mama, o uso das terapias-alvo com trastuzumabe e pertuzumabe vem se mostrando uma estratégia terapêutica muito promissora, com aumento das chances de RPC (SCHORR *et al.*, 2015). Apesar de alguns estudos apontarem para certos casos uma vantagem da QTneo em relação à adjuvante, uma metanálise, que incluiu 14 estudos com cerca de 5.500 mulheres, comparou ambas as estratégias e constatou que não houve diferença em relação à sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) (MAURI *et al.*, 2005).

2.4 Resposta patológica completa

A RPC apresenta diferentes definições: ausência de câncer invasivo e câncer não invasor (carcinoma *in situ*) na mama e nos linfonodos axilares (ypT0 ypN0); ausência de câncer invasor na mama e nos linfonodos axilares, podendo haver câncer não invasor (carcinoma *in situ*) residual na mama (ypT0/is ypN0); e ausência de câncer invasor na mama apenas, independente da presença de câncer não invasor (carcinoma *in situ*) e/ou de comprometimento linfonodal axilar (ypT0/is). A RPC à QTneo ocorre em cerca de 15% a 40% das pacientes, podendo ser um marcador prognóstico em termos de SLD e SG. Para comparar essas diferentes definições quanto ao seu papel preditor de SLD e SG, um estudo,

que incluiu 6.377 pacientes submetidas à QTneo, observou que a RPC, definida como ausência de câncer invasor e câncer não invasor (carcinoma *in situ*) na mama e nos linfonodos, foi associada a uma SLD significativamente superior em comparação às outras (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012). Em uma revisão incluindo 12 estudos com QTneo que totalizam dados de 11.955 pacientes, foi investigado o potencial preditor de SLD e SG da RPC. A erradicação de câncer invasor na mama e nos linfonodos axilares (ypT0 ypN0 ou ypT0/is ypN0) foi associada a uma melhora na SLD e SG em cinco anos, sendo que essa associação foi mais forte para os tumores triplo-negativos e tumores HER2 positivos. No entanto, não foi possível quantificar a associação entre a melhora da taxa de RPC e os desfechos a longo prazo (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012). O estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-27* randomizou 2.411 pacientes com tumores operáveis para receberem quatro ciclos de adriamicina/ciclofosfamida seguidos de cirurgia; quatro ciclos de adriamicina/ciclofosfamida seguidos de quatro ciclos de taxano e então cirurgia; ou quatro ciclos de adriamicina/ciclofosfamida seguidos de cirurgia e quatro ciclos de taxano em adjuvância. A associação do taxano antes da cirurgia levou a um aumento da taxa de resposta global (90,7% vs 85,5%; $p < 0,001$), de RPC (26,1% vs 13,7%; $p < 0,001$), e do número de pacientes com linfonodos negativos na cirurgia (58,2% vs 50,8%; $p < 0,001$), mas não foi demonstrado benefício em termos de SG e SLD com o tratamento neoadjuvante em comparação ao adjuvante (BEAR, 2005). Com base nesses resultados, o esquema baseado em antraciclina e taxanos é o mais utilizado na prática clínica. A definição de RPC, reconhecida pela *Food and Drug Administration (FDA)*, considera a definição da ausência de câncer invasor e de comprometimento nos linfonodos axilares, independentemente da presença ou ausência de câncer não invasor (ypT0/is ypN0 ou ypT0 ypN0) como a definição a ser utilizada (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, 2012). Elaborar estudos com tratamento neoadjuvante no câncer de mama permite a obtenção de resultados em um intervalo de tempo mais curto e a inclusão de um menor número de pacientes, quando se compara aos estudos com a adjuvância. A presença de RPC permite inferir sobre seu significado prognóstico a longo prazo, em especial quando analisada entre os subtipos moleculares. A tentativa de aumentar as taxas de RPC com outras abordagens de tratamento quimioterápico neoadjuvante vem sendo bastante estudada nos dias de hoje.

2.5 Fatores prognósticos e preditivos no câncer de mama

O avanço no conhecimento sobre os fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama na última década, baseado em estudos anatomopatológicos e moleculares, vem

auxiliando cada vez mais na realização de tratamentos precisos e personalizados para essa doença. Ao compreender o potencial de agressividade e o comportamento biológico de cada tumor, é possível realizar as melhores escolhas terapêuticas e, conseqüentemente, obter os melhores resultados, com ganhos de sobrevida e menor morbidade. Os fatores prognósticos são caracterizados por serem indicadores de como deverá ser o curso clínico da paciente, envolvendo o risco de recidiva da doença ou de morte, sendo, dessa forma, um marcador associado à SG. Já os fatores preditivos são aqueles capazes de prever um desfecho clínico ou uma resposta ao tratamento, o que permite a seleção específica de pacientes para uma determinada terapia ou evitar terapias desnecessárias ou ineficazes. Os principais fatores prognósticos relacionados ao tumor são: tamanho, invasão de linfonodos axilares, tipo histológico e grau de diferenciação. Nos fatores preditivos, atualmente, utilizam-se os RH, o HER2 e a proteína nuclear Ki-67 (JONES *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2014; SPRING *et al.*, 2016).

2.5.1 Tamanho do tumor

Um dos principais fatores relacionados à progressão da doença, classicamente o risco de recidiva local, aumenta com o tamanho tumoral, assim como a chance de metástase para axila ou outros órgãos (IBRAHIM *et al.*, 2014; YUAN *et al.*, 2014). Pacientes com tumores de até 1 cm têm bom prognóstico, com sobrevida acima de 90% em cinco anos (DAGNONI *et al.*, 2016).

2.5.2 Invasão linfonodos axilares

O *status* dos linfonodos axilares continua sendo o mais importante fator prognóstico do câncer de mama como parâmetro isolado. O esvaziamento cirúrgico da axila homolateral no câncer de mama foi o tratamento padrão por décadas, entretanto, com o advento do linfonodo sentinela, estabelecido como um método seguro em prever o comprometimento axilar no câncer de mama, a remoção dos linfonodos axilares ficou reservada apenas para os casos em que esse comprometimento é extenso (FREITAS JÚNIOR, *et al.*, 2017; ZAHOOR *et al.*, 2017).

2.5.3 Grau histológico

A grande heterogeneidade clínica do câncer de mama levou ao desenvolvimento de sistemas de classificação que uniformizassem o comportamento dos tumores e pudesse ser utilizada com fins prognósticos e terapêuticos. Em 1957, Bloom e Richardson contribuíram para a melhora no sistema de graduação do câncer de mama, criando uma escala numérica com os critérios histológicos descritos inicialmente por Patey e Scarff em 1928. Essa nova classificação foi denominada de Scarff, Bloom e Richardson (SBR). Com o intuito de tornar mais objetiva a avaliação histológica, o grupo de Nottingham introduziu algumas modificações no método de SBR relacionadas ao potencial de agressividade do tumor. Essas modificações consideraram as características do tumor, do núcleo e da proliferação celular, sendo atribuídos valores de 1 a 3 para cada variável da classificação, gerando uma escala que pode atingir até 9 na soma total e que se divide em três grupos denominados de graduação histológica e se relaciona diretamente com a sobrevida. O grupo denominado de grau 1 recebe pontuação de 3 a 5 e é considerado um câncer bem diferenciado, o que significa ter características mais próximas da célula normal. O grau 2 recebe pontuação de 6 a 7 e é chamado de câncer moderadamente diferenciado. O grau 3 tem a pontuação entre 8 e 9, sendo o câncer pouco diferenciado (o mais distante das características de uma célula normal). Quanto mais indiferenciado, pior será o prognóstico (EISENBERG, 2004; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

O estadiamento histológico envolve as características histológicas do tumor (grau histológico), do núcleo (grau nuclear) e da proliferação celular (grau mitótico). A sobrevida está relacionada com a graduação histológica: grau I (carcinoma bem diferenciado); grau II (moderadamente diferenciado); grau III (pouco diferenciado). Quanto mais indiferenciado o tumor, pior será o prognóstico. Por ser de fácil execução e estar bem relacionado ao potencial de agressividade do tumor, esse sistema é recomendado por vários grupos internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo denominado como *Nottingham Grading System* (NGS) (EISENBERG, 2004; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009; WEIGELT *et al.*, 2010).

2.5.4 Tipo histológico

A histologia mais frequente para os cânceres de mama infiltrantes é de origem ductal (entre 75% a 80% dos tumores) seguidos pelos de origem lobular (cerca de 10%). As pacientes portadoras de carcinoma ductal infiltrante (CDI) apresentam normalmente um maior

envolvimento linfonodal e um pior prognóstico, quando comparadas às pacientes que apresentam outros subtipos de carcinoma invasivo da mama (BUITRAGO *et al.*, 2011). Alguns tipos histológicos apresentam classicamente excelente prognóstico, como os tumores cribiformes invasivos, tubular e mucinosos, que atingem uma sobrevida em dez anos maior do que 80%. Os subtipos tubular misto, medular e carcinoma lobular alveolar também apresentam um bom prognóstico, com sobrevida de 60% a 80% em dez anos. Já os tumores ductais, lobulares sólidos, ou tumores mistos (ductais e lobulares), micropapilífero e o carcinoma metaplásico apresentam uma sobrevida inferior a 50% em dez anos. Entretanto, sabe-se, hoje, que o câncer de mama é muito mais complexo em sua biologia e que tumores com histologia semelhantes podem apresentar diferentes comportamentos com diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas. Essas diferenças podem, em parte, ser explicadas pela existência de diversos subtipos moleculares, com comportamento clínico e biológico distintos (BUITRAGO *et al.*, 2011).

2.5.5 Receptores hormonais

Os RH são certamente os fatores preditivos mais conhecidos no câncer de mama e, além de preverem a resposta à terapia hormonal, são considerados fatores prognósticos. Trata-se de proteínas encontradas no núcleo das células do tecido mamário que se ligam a hormônios circulantes, sendo os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesteronas (RP) os mais estudados e amplamente utilizados na prática clínica. A ação de estrogênio tem sido associada ao desenvolvimento e à progressão do câncer mamário a mais de um século, porém o RE só foi identificado em 1950 e clonada a primeira molécula apenas em 1980, conhecida, nos dias de hoje, como RE alfa (Re α). Em 1990, uma segunda molécula denominada de RE beta (Re β) foi clonada. Considerados inicialmente como mediadores de efeitos de proliferação celular, atualmente vêm sendo atribuídas aos RE α a promoção do crescimento e a sobrevivência de células epiteliais mamárias, tanto tumorais como não tumorais, enquanto os RE β estão envolvidos em propriedades de inibição do crescimento. Os RH são considerados positivos com uma expressão de RE e/ou RP maior ou igual a 1% de coloração nuclear (CHAN *et al.*, 2016).

O RE tem sua principal função no núcleo, onde ativa a transcrição de genes regulados por esse receptor, e sua atividade depende da ligação com o estrogênio. Esse receptor também pode ser encontrado no citoplasma em estado não ligante, mas pode entrar no núcleo por uma ativação ligante. O aumento da expressão da proteína do RE α é um fator prognóstico bem estabelecido em pacientes com câncer de mama, associado a tumores menos agressivos e com

melhor SG e SLD em cinco anos, quando comparados aos tumores RE negativos. Entretanto, o significado prognóstico do RE β ainda não está bem definido (TANEJA *et al.*, 2010).

O papel dos RP nos tumores de mama é menos definido que o dos RE. A progesterona, ao se ligar ao seu receptor, exerce função paradoxal, com efeitos proliferativos e de diferenciação, afetando a ativação do RE alfa e agindo como um “freio” na proliferação dos tumores RE positivos. Essa seria uma explicação para o comportamento mais agressivo de tumores com baixa ou nenhuma expressão de RP. Portanto, a negatividade ou a fraca expressão para RP (1-19%) estão associadas a um pior prognóstico, com mais frequente comprometimento linfonodal, tamanho tumoral e índice de proliferação, quando comparadas à alta expressão (DAVIES *et al.*, 2011; HEIFE *et al.*, 2013; MOHAMMED *et al.*, 2015).

A presença de RE no câncer de mama ocorre em cerca de 70% dos casos, semelhante à presença de RP, sendo então a terapia hormonal considerada com consideráveis benefícios clínicos.

2.5.6 Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

O HER2 pertence à família dos receptores de crescimento de membrana, sendo importante na regulação do crescimento e desenvolvimento de células epiteliais. O gene HER2 é um proto-oncogene localizado no cromossomo 17 e é responsável pela codificação da proteína HER2. É o gene mais frequentemente amplificado no câncer de mama e identificado em cerca de 20% dos tumores malignos da mama. Esse receptor está envolvido no processo de proliferação, sobrevivência, motilidade e aderência celular, sendo que o aumento de sua expressão nos cânceres de mama se caracteriza por tumores mais agressivos, em geral com alto grau histológico, maior tamanho tumoral, aumento da atividade mitótica, alta proliferação celular, níveis baixos de RH e um pior prognóstico tanto em pacientes com linfonodos axilares positivos como também nas que apresentam linfonodos axilares negativos. Outros membros dessa família incluem os HER-1, HER-3 e HER-4 (SEOL *et al.*, 2012).

Por estar associado a um comportamento mais agressivo no câncer de mama, o gene HER2 é considerado não apenas um fator preditivo à resposta ao tratamento anti-HER como também um fator prognóstico. A avaliação do *status* do HER2 em amostras de câncer de mama é realizada na grande maioria das vezes pelo método de imuno-histoquímica (IHQ) para a identificação da proteína HER2. Na interpretação por esse método, se faz necessário estabelecer a relação entre o número de receptores de HER2 na superfície das células e a distribuição e a intensidade da coloração na amostra de tecido examinada. Esse procedimento

foi normatizado de acordo com a percentagem de células marcadas. Classifica-se o material examinado por um escore que varia entre zero e 3 cruces (3+), em que o escore zero significa a ausência de marcação ou incompleta e fraca em $\leq 10\%$ das células tumorais, o escore 1+ significa presença de marcação de membrana incompleta que é fraca/difícilmente perceptível em $>10\%$ das células tumorais, o escore 2+ significa uma marcação da membrana completa e intensa em $\leq 10\%$ das células tumorais e o escore ou 3+ significa a presença de marcação completa e intensa em $>10\%$ das células tumorais (WOLFF *et al.*, 2013). Outros métodos de avaliação atualmente utilizados são a hibridização *in situ* cromogênica (CISH) ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Essas técnicas permitem visualizar diretamente o número de cópias do gene HER2 nos núcleos das células neoplásicas. A concordância entre os métodos de FISH e IHQ é de 90%, quando o escore na IHQ apresenta-se com 3+. Nos casos em que a IHQ apresenta resultados com 2+, um método de hibridização *in situ* (FISH ou CISH) deve ser utilizado para confirmar ou afastar a amplificação. Nos casos da presença de escores 1+ ou zero, a amplificação do gene é considerada negativa.

Existem, atualmente, algumas terapias-alvo dirigidas aos tumores que apresentam a amplificação do gene HER2. O primeiro fármaco foi o trastuzumabe, que é um anticorpo monoclonal que se liga a esse gene em seu domínio extracelular. Outro anticorpo monoclonal que foi desenvolvido, posteriormente, é o pertuzumabe, que também se liga ao HER2 em um domínio extracelular, porém diferente do domínio do trastuzumabe. Este impede a heterodimerização, resultando em um potente inibidor de crescimento. Outra terapia ainda mais recente é o a do trastuzumabe emtansine (TDM-1), que é uma conjugação de trastuzumabe com um potente agente inibidor de microtúbulos derivado de maitansina (DM-1). Essa molécula tem três propriedades anti-HER2: a inibição por trastuzumabe, o efeito citotóxico pelo DM-1 e sua especificidade ao se dirigir a ação do fármaco apenas às células que expressam o gene HER2 (CORTAZAR *et al.*, 2014). Atualmente, esse fármaco está aprovado para tratamento de câncer de mama inicial, em monoterapia e adjuvante, das pacientes com câncer de mama HER2 positivo, que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe e para pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. Outra classe de fármaco considerada como terapia dirigida são os inibidores das enzimas tirosina-quinase. Para o câncer de mama HER2 positivo e em cenários de doença metastática ou refratária, o lapatinibe é um bloqueador intracelular que age simultaneamente nos receptores de tirosina-quinase do HER2 e no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) levando a um

maior efeito inibitório, porém com pequeno ganho de sobrevida (BLACKWELL *et al.*, 2010; RECONDO JUNIOR, 2014).

2.5.7 Proteína Ki-67

É uma proteína nuclear utilizada para estimar o índice de proliferação celular do câncer de mama. Não é expressa nas células em repouso (G0), mas pode ser detectada nas fases G1, S, G2, apresenta um pico durante a fase de mitose do ciclo celular, sendo, portanto, considerada como elemento importante na progressão da doença. Sua utilização como marcador de proliferação celular demonstrou que o percentual de células positivas da proteína pode ser utilizado para estratificar pacientes em bom e mau prognósticos, existindo uma correlação entre uma elevada expressão de Ki-67 com a melhor resposta à quimioterapia. Entretanto, pacientes com alta expressão da Ki-67 após tratamento quimioterápico apresentaram SLD e SG inferiores às que apresentavam menor expressão, o que faz da Ki-67 um potencial fator prognóstico e preditivo (GUARNERI *et al.*, 2009). O consenso para o valor de corte da Ki-67 é de 14%, sendo o tumor considerado com baixo índice proliferativo quando apresentar valor menor ou igual a 14%, e alto índice proliferativo quando for superior a 14%. É também usada na diferenciação dos subtipos moleculares luminal A e luminal B quando a expressão de HER2 é negativa, sendo luminal A quando o valor for igual ou inferior a 14%, e luminal B para valores superiores a 14% (TAO *et al.*, 2017).

2.6 Estadiamento

O estadiamento do câncer de mama é clínico e segue a Classificação de Tumores Malignos (TNM), desenvolvida pelo notável cirurgião francês Pierre Denoix, em 1942, como uma tentativa de classificar o câncer com base nos seus maiores atributos anatômicos e que influenciavam seu prognóstico como o tamanho tumoral (T), a presença de envolvimento dos linfonodos regionais (N) e a presença de metástase à distância (M). A União Internacional contra o Câncer (UICC) apresentou essa classificação clínica para o câncer de mama em 1958 e o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicou o TNM para o câncer de mama pela primeira vez em 1977. O estadiamento do câncer de mama é realizado por meio de exame clínico e de imagem, determinando assim o tamanho do tumor (T), o comprometimento das cadeias de drenagem linfática homolaterais da mama (N) e a presença ou não de metástases (M), sendo então classificados por meio da combinação dessas informações em quatro estádios: I e II – doença inicial; III – doença localmente avançada; e IV – quando a doença já se apresenta metastática. A SG das mulheres com câncer de mama varia de acordo com o estadiamento, o que pode atingir 99% em cinco anos de seguimento no estágio I. Mais recentemente, a 8ª edição do TNM da AJCC foi lançada e incorporou sistema de estadiamento duplo: estadiamento anatômico idêntico ao 7º estadiamento da AJCC e o sistema de estadiamento prognóstico, que incorporou vários biomarcadores relevantes como RE, RP, *status* do HER2 e grau nuclear. A AJCC também recomendou a incorporação de rotina do ensaio multigênico *Oncotype DX*[®] (quando disponível) no estadiamento prognóstico para pacientes com T1-2, N0, M0, com RE positivo e HER2 negativo. De acordo com a orientação da AJCC, o sistema de estadiamento prognóstico deve ser utilizado como rotina para todos os casos de câncer de mama em que esses biomarcadores são rotineiramente solicitados (EDGE *et al.*, 2010; AMIM *et al.*, 2017; GIULIANO *et al.*, 2017; ASARE *et al.*, 2019).

2.7 Classificação molecular

O desenvolvimento de técnicas de DNA microarrays permitiu uma adequada individualização do câncer de mama e, conseqüentemente, uma melhor classificação em subtipos, sendo, na atualidade, o padrão-ouro para a classificação do câncer de mama (PEROU *et al.*, 2000). Esses subtipos específicos de câncer de mama são preditores do comportamento da neoplasia, principalmente da SLD e SG (SORLIE *et al.*, 2003). A aplicação da técnica de DNA microarrays é ferramenta importante para o melhor conhecimento biológico do tumor, porém não aplicável na prática diária, o que torna

necessária uma correlação com os testes de IHQ. Utilizando então a IHQ para avaliação do RE, RP, HER2 e Ki-67, os subtipos podem ser definidos desta forma (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2011; ANDERS *et al.*, 2011):

- Luminal A: RE e RP positivos, HER2 negativo e Ki-67 baixo (menor do que 14%).
- Luminal B: RE e RP positivos, HER2 negativo e Ki-67 elevado (maior ou igual a 14%).
- Luminal B/HER2 positivo: RE e RP positivos, HER2 positivo e qualquer Ki-67.
- HER2 superexpresso: RE e RP negativos e HER2 positivo.
- Triplo-negativo: RE e RP negativos e HER2 negativo.

Um sexto subtipo denominado de *basal-like* seria o triplo-negativo, associado à positividade dos marcadores IHC de citoqueratinas basais (5/6) e/ou do EGFR, considerado muito agressivo (VODUC *et al.*, 2010). Entretanto, um o consenso de especialistas não apoia essa medida para definição terapêutica, o que faz que esse subtipo não seja utilizado na prática diária. Esses subtipos vão nortear a escolha da terapia adjuvante ou neoadjuvante, sendo que, em linhas gerais, os tumores luminais apresentam boa resposta à terapia endócrina e possuem melhor prognóstico, o que já não acontece nos casos de superexpressão do HER2, que necessitam de terapia-alvo anti-HER além da quimioterapia, e no triplo-negativo em que a quimioterapia é imperiosa (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011).

2.8 Biópsia do linfonodo sentinela

Linfonodo sentinela é o termo utilizado para designar o primeiro linfonodo da cadeia de drenagem linfática da mama e que, conseqüentemente, seria o primeiro a receber a drenagem de um carcinoma mamário. Sua detecção tem a finalidade de predizer o estado da axila e evitar o esvaziamento axilar desnecessário. O esvaziamento axilar faz parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama desde a descrição da mastectomia radical por William Halsted em 1894, sendo justificado pelo excelente controle locorregional da doença e potencial impacto na SG. O princípio da cirurgia oncológica de ressecção em bloco do tumor primário e da sua drenagem linfática ainda persiste como uma parte importante no tratamento do câncer, entretanto algumas modificações ao longo do tempo foram propostas na técnica cirúrgica da axila, visando a reduzir a morbidade acarretada pelo esvaziamento axilar, como a diminuição de amplitude do movimento do braço, parestesias, seromas, dor e o temido linfedema do membro superior, sem grandes avanços. O conceito de linfonodo sentinela foi estabelecido pelo cirurgião paraguaio Ramón Cabanas, em 1969, o qual estudou a drenagem

linfática nas neoplasias malignas com o objetivo de encontrar uma maneira de definir com precisão a necessidade do esvaziamento linfonodal. Seu trabalho envolveu vários tipos de câncer, incluindo pênis, testículo, mama, melanoma, ânus, reto e linfomas, mas foram nos casos de câncer de pênis que ele observou a migração seletiva do corante injetado no dorso do pênis para uma cadeia de linfonodos superficiais na região inguinal. Isto representou a primeira evidência de uma drenagem linfática específica e que foi denominada à época de linfonodo sentinela, sendo então descritos por ele os princípios básicos para o entendimento desse novo conceito em cirurgia oncológica. Em 1977, seus primeiros resultados de sobrevida com essa técnica de linfonodo sentinela para câncer de pênis foram publicados (CABANAS, 1977). Em 1993, a BLS no câncer de mama começa a despertar maior interesse entre os cirurgiões quando a técnica de cintilografia da mama para ressecções radioguiadas foi descrita. A partir de então, surgem diversas publicações a respeito da viabilidade da técnica, migrando esta do campo experimental para o uso clínico em substituição à tradicional linfadenectomia axilar (LA). Em 1998, foi conduzido por Veronesi um ensaio clínico no Instituto Europeu de Oncologia de Milão em mulheres que apresentavam tumores de mama de até 2 cm e que foram submetidas aleatoriamente à BLS isolada ou seguida de dissecação axilar. Nos primeiros resultados de seguimento publicados em 2003, não se observou recidiva axilar após seguimento mediano de 46 meses, e, em 2005, o mesmo instituto publicou novos resultados, demonstrando que, das 953 pacientes com linfonodo sentinela negativo e que não foram submetidas a esvaziamento axilar completo, ocorreram apenas três recidivas axilares em um seguimento mediano de 38 meses, taxa menor do que a esperada (VERONESI *et al.*, 2003; VERONESI *et al.*, 2005). Em outros grandes estudos, como o NSABP B32 iniciado em 1999, o linfonodo sentinela foi identificado em 96,2% dos casos com falso-negativo de 6,7% e resultados de recidiva semelhantes ao de Milão (HARLOW *et al.*, 2005). Em 1999, foi iniciado um outro grande ensaio clínico randomizado multicêntrico do Reino Unido denominado *Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance* (ALMANAC), que apresentou taxa de falso-negativo de 6,7% na fase de validação e falha na identificação do linfonodo sentinela em 3,9% dos casos, apresentando, como variáveis associadas a essa falha, a obesidade, a localização do tumor fora do quadrante superior lateral e a ausência de visualização do linfonodo na linfocintilografia pré-operatória. Este foi o primeiro estudo a ter como objetivo a qualidade de vida e demonstrou, nas 1.031 mulheres do estudo, uma redução importante da morbidade, especialmente do linfedema e da perda de sensibilidade, proporcionando uma melhor qualidade de vida para as pacientes submetidas à técnica do linfonodo sentinela. Todos esses estudos comprovaram que o índice de recidiva axilar após a BLS é comparável ao descrito para a linfadenectomia, desde que respeitados os princípios

técnicos e as indicações, assim como uma curva de aprendizado adequada dos cirurgiões (GOYAL *et al.*, 2006).

Em 2001, durante o evento *Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast*, Philadelphia, Pennsylvania, a BLS passou a ser considerada como uma opção para avaliação do estado axilar em substituição à LA em tumores mamários T1 e T2 e com axila clinicamente negativa. As técnicas recomendadas são a utilização do azul patente, do fitato de tecnécio (fitato-99mTc) ou a combinação destes. Essa utilização conjunta diminuiu a taxa de não identificação do linfonodo sentinela. Em 2005, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendaram a BLS como a técnica preconizada nas pacientes com axila clinicamente negativa, sendo o esvaziamento axilar indicado apenas quando identificada metástase no linfonodo sentinela. O esvaziamento axilar na presença de metástases para o linfonodo sentinela assegura a remoção total dos linfonodos comprometidos com consequente controle locorregional e melhora na SG. Entretanto, em 2010, foram publicados os primeiros resultados de um estudo de não inferioridade, conduzido pelo *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG), identificado como Z0011 (Alliance), que comparava o efeito da dissecação axilar com a não dissecação axilar nas pacientes com metástase no linfonodo sentinela. Seus primeiros resultados não demonstraram diferença estatística significativa na recorrência locorregional entre as pacientes que realizaram o esvaziamento axilar e as que não o realizaram (GIULIANO *et al.*, 2010). Esses dados questionaram a necessidade do esvaziamento axilar na obtenção do controle locorregional e seu impacto na SG das pacientes com metástase no linfonodo sentinela, tratadas com cirurgia conservadora, radioterapia mamária e terapia sistêmica. Esse estudo foi realizado entre 1999 e 2004, sendo seus primeiros resultados publicados com seguimento médio de 6,3 anos e um total de 891 pacientes, no qual 445 foram submetidas à LA e 446 apenas à BLS. A recorrência local em cinco anos foi de 1,6% no grupo BLS e de 3,1% no grupo LA ($p=0,11$), não revelando diferença na recidiva entre os dois grupos, e a SG em cinco anos foi de 92,5% com a BLS (IC95% 90-95,1) e 91,8% (IC95% 89,1-94,5) com a LA. Este estudo recebeu inúmeras críticas por conta das limitações apresentadas, porém a que mais chamou a atenção foi o fato de a radioterapia da mama poder estar mascarando os resultados, já que os campos tangenciais aplicados na mama também atingem o nível I e a parte do nível II da axila com boa parte da dose preconizada para o tratamento da região axilar. Esse fato poderia ter contribuído para a prevenção de recorrência local no grupo de pacientes submetidas apenas à BLS. Em 2017, foram publicados os resultados de SG em dez anos, nesse estudo, com um seguimento médio

de 9,3 anos (intervalo interquartil, 6,93 a 10,34 anos) no qual a SG em dez anos foi de 86,3% no grupo submetido apenas à BLS e de 83,6% no grupo que realizou a LA (HR, 0,85 [1 lado 95% IC:0-1,16]; não inferioridade $p=0,02$). A SLD em dez anos foi de 80,2% no grupo da BLS e 78,2% no grupo de LA (HR, 0,85 [IC 95%, 0,62-1,17]; $P=0,32$). Dessa forma, os autores concluíram que pacientes com tumores malignos de mama menores do que 5 cm (T1 ou T2), sem axila clinicamente palpável (N0), que apresentaram até dois linfonodos sentinelas positivos, foram tratadas com cirurgia conservadora, radioterapia e terapia sistêmica. O uso da BLS isoladamente em comparação com LA não resultou em inferioridade na SG em dez anos (GIULIANO *et al.*, 2017). Essa evidência vem sendo globalmente adotada na prática clínica, respeitando os critérios de indicação descritos, porém alguns autores preconizam que, para o tipo histológico carcinoma lobular invasivo, que representou apenas 7% da população estudada no ACOSOG Z0011, a disseção axilar não deveria ser omitida (CAUDLE *et al.*, 2012b).

Entre os diversos estudos importantes a respeito do linfonodo sentinela no câncer de mama, um outro estudo de não inferioridade relevante em pacientes com linfonodo sentinela comprometido na BLS comparou a radioterapia exclusiva da axila com LA. Este estudo conduzido pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e denominado de *After Mapping of the Axilla Radiotherapy or Surgery* (AMAROS), realizado no período de 2001 a 2010 em 34 centros europeus e com seus primeiros resultados publicados em 2014, incluiu 1.425 pacientes que tinham tumores até 5 cm (T1 e T2), axila clinicamente negativa (N0) e linfonodo sentinela comprometido (positivo). Dessas pacientes, 744 foram aleatoriamente designadas para LA e 681 para radioterapia axilar (pacientes com intenção de tratamento). O seguimento médio foi de 6,1 anos e, nas pacientes submetidas à LA, 33% apresentaram outros linfonodos comprometidos. A recorrência axilar ocorreu em quatro das 744 pacientes no grupo de LA e sete das 681 no grupo de radioterapia axilar. A recorrência axilar em cinco anos foi de 0,43% (IC95% 0,00-0,92) após a LA *versus* 1,19% (0,31-2,08) após a radioterapia axilar, sendo que o teste de não inferioridade planejado foi insuficiente em razão do baixo número de eventos. Entre as comorbidades, o linfedema no braço ipsilateral foi observado com muito mais frequência após a LA. Os autores então concluem que a radioterapia pode substituir a LA, em especial quando existe alguma contraindicação clínica à cirurgia, e esteve associada com significativa menor morbidade, especialmente o surgimento de linfedema (DONKER, *et al.*, 2014). Outra questão que precisava de resposta era sobre a necessidade de as pacientes com comprometimento mínimo no linfonodo sentinela necessitarem de LA. Em 1971, definiu-se que micrometástase seria os

agrupamentos de células neoplásicas com até 2 mm e macrometástases, aqueles agrupamentos maiores do que 2 mm encontrados nos linfonodos (HUVOS *et al.*,1971; MARINHO *et al.*, 2004). Utilizando essa definição, outro estudo foi conduzido pelo *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) entre 2001 e 2010 e envolveu 934 pacientes com um ou mais linfonodo sentinela comprometidos por micrometástases (até 2 mm) e tumores com até 5 cm (T1 e T2). Foram comparados um grupo que não realizou a LA (n=469) com outro que realizou a LA (n=465). Os resultados em dez anos de seguimento (média de 9,7 anos) foram publicados em 2018, cuja SLD em dez anos foi de $76 \pm 8\%$ (IC 95%, $72 \pm 5-81 \pm 0$) no grupo sem LA comparado com $74 \pm 9\%$ ($70 \pm 5-79 \pm 3$) no grupo com LA (HR 0 ± 85 , 95% CI $0 \pm 65-1 \pm 11$; log-rank $p=0 \pm 24$; $p=0.0024$ para não inferioridade). As complicações cirúrgicas de longo prazo também foram avaliadas e incluíram linfedema de qualquer grau em 4% do grupo sem LA contra 13% no grupo com LA. A neuropatia sensorial de qualquer grau ocorreu em 13% no grupo sem LA *versus* 19% no grupo com LA e a neuropatia de qualquer grau ocorreu em 3% no grupo sem LA contra 9% no grupo com LA, demonstrando menor morbidade para as pacientes que não realizaram a LA. Os resultados deste estudo corroboram aqueles obtidos na análise de dez anos de seguimento do estudo ACOSOG Z0011. Esses achados apoiam a prática de não realizar uma dissecação axilar quando a carga tumoral na linfonodo sentinela for mínima nas pacientes com câncer de mama inicial (GALIMBERTI *et al.*, 2018).

A morbidade cirúrgica do linfonodo sentinela quando comparado com a LA é um dos pontos fundamentais na escolha do tratamento axilar. O esvaziamento axilar, em linhas gerais, ainda é necessário no caso de axilas com três ou mais linfonodos comprometidos por macrometástase ou em pacientes com menor comprometimento, mas que não fizeram radioterapia axilar ou terapia sistêmica. A presença de doença axilar adicional após a BLS que apresentou linfonodo comprometido por macrometástase é de 53% dos casos. No caso de esse comprometimento ser por micrometástase, existirá ainda doença residual em 20% dos casos (KIM *et al.*, 2006).

No cenário em que a cirurgia para o tratamento do câncer de mama ocorre antes da quimioterapia, pode-se abrir mão da LA nos casos de baixo comprometimento da axila, assim como ter, na radioterapia, uma opção para o esvaziamento cirúrgico axilar, o que fez cair a frequência de LA nos últimos anos. Porém, novas questões surgem diante do cenário cuja quimioterapia acontece antes da cirurgia (quimioterapia neoadjuvante), contudo os dados existentes são menos convincentes para utilizar o método da BLS com segurança. A QTneo pode alterar a drenagem linfática e influenciar a taxa de identificação do linfonodo sentinela e, conseqüentemente, aumentar a taxa de falso-negativo deste. Uma outra explicação para que as

taxas de falso-negativos sejam mais altas quando a BLS é realizada após a quimioterapia neoadjuvante (QTNeo) pode ser em virtude da não resposta das metástases nos linfonodos axilares enquanto ocorre resposta nas metástases do linfonodo sentinela (HARLOW *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2006; KRAG *et al.*, 2010; KUEHN *et al.*, 2013). Portanto, dentro desse cenário de quimioterapia neoadjuvante, algumas outras questões devem ser respondidas: 1) A BLS fornece uma avaliação precisa do *status* axilar após a QTNeo em pacientes com axilas clinicamente negativas (cN0)? 2) Qual é o momento ideal para realizar a BLS? 3) Qual a taxa de falso-negativo aceitável? 4) Qual a melhor técnica para realizar a BLS? 5) Existe diferença na SG entre as pacientes com axilas negativa e positiva submetidas à QTNeo? Entre várias publicações com intuito de trazer respostas a essas questões, três estudos prospectivos e multicêntricos se destacaram. O primeiro realizado em 103 centros, entre 2009 e 2012, que incluiu 1.737 pacientes, foi desenhado para avaliar o melhor momento para realização da BLS em pacientes que serão submetidas à QTNeo, sendo denominado de *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy* (SENTINA) e teve seus resultados publicados em 2013. Esse estudo contou com quatro braços, no segundo braço (braço B), realizou-se a BLS antes da QTNeo e, no caso de o linfonodo sentinela ser positivo, uma nova BLS após a QTNeo; a taxa de falso-negativo foi de 51,6%, considerada inaceitável. Nas pacientes que converteram de cN1 para ycN0 (braço C), apenas a identificação de três ou mais linfonodos sentinelas apresentou taxa de falso-negativo de 7,3%, próximo ao valor preestabelecido do estudo para os braços B e C, que era de 7% de falso-negativo. Outra informação importante foi que a adição do corante azul (*blue dye*) ao radiocoloide (dupla marcação) melhorou a taxa identificação do linfonodo sentinela (87,8% contra 77,4% com o uso apenas do radiocoloide). Os achados do SENTINA sugerem que as taxas de detecção e de falso-negativo da BLS sejam inferiores para pacientes que se convertem, durante quimioterapia neoadjuvante, de um estado axilar inicialmente positivo para doença clinicamente negativa, quando comparadas com aquelas submetidas à BLS em cirurgia primária. A taxa de falso-negativo da BLS é especialmente desfavorável em pacientes com apenas um ou dois linfonodos sentinela retirados após a quimioterapia neoadjuvante, a adição de corante azul pode melhorar a identificação da BLS e uma segunda BLS após QTNeo em pacientes com diagnóstico histológico de comprometimento do linfonodo sentinela antes do tratamento não é uma boa opção (KUEHN *et al.*, 2013; BOUGHEY *et al.*, 2013).

Um outro estudo relevante e conduzido pelo ACOSOG, denominado de Z1071 (Alliance), foi publicado em 2014 e concentrou-se na avaliação da confiabilidade da BLS após QTNeo em pacientes com câncer de mama e com comprometimento axilar comprovado

(N1 e N2). Foram incluídas 756 pacientes com tumores entre T0 e T4, em 136 instituições. A taxa de falso-negativo proposta pelo estudo foi igual ou inferior a 10%. A proporção de falso-negativo foi de 12,6% (90% IC:9,85%-16,05%) entre as mulheres com cN1 que retiraram dois linfonodos falso-negativos, ultrapassando o limite preestabelecido de 10%. Quando utilizadas a dupla marcação e a identificação de três ou mais linfonodos sentinelas, a taxa de falso-negativo foi de 9,1% (95% IC:5,6%-13,7%). A conversão de cN1 para ypN0 foi de 41% (95% IC:36,7%-45,3%) e a proporção de identificação do linfonodo sentinela foi de 92,9% (95% IC:90,7%-94,8%). Em resumo, o estudo ACOSOG Z1071 demonstrou que, entre as mulheres que apresentam axila positiva (cN1), que receberam QTNeo, com dois ou mais linfonodos sentinelas examinados, a taxa de falso-negativo foi de 12,6%. Tanto o uso da dupla marcação (radiocoloide e corante azul) quanto a retirada de três ou mais linfonodos sentinelas foram associados a uma menor probabilidade de achados falso-negativos. Mudanças na abordagem e na seleção das pacientes que resultem em maior sensibilidade seriam necessárias para dar apoio ao uso da cirurgia de BLS como uma alternativa para LA nessa população de pacientes (BOUGHEY *et al.*, 2013).

Estima-se que 30% das pacientes com câncer de mama e comprometimento axilar obterão uma RPC na axila após a quimioterapia neoadjuvante. Se o linfonodo sentinela tiver acuracidade para prever esse *status* da axila, a linfadenectomia e a sua morbidade associada poderão ser evitadas. O estudo prospectivo multicêntrico denominado *Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN-FNAC study* teve como objetivo avaliar a acurácia da BLS em pacientes com câncer de mama e axila comprovadamente comprometida positiva por biópsia prévia e com tumores até T3. Este estudo recrutou 153 pacientes, entre 2009 e 2012, no qual todas elas foram submetidas à QTNeo seguida de BLS e LA. Pela primeira vez, o uso da IHQ foi utilizado para identificar metástases de qualquer tamanho nos linfonodos axilares, incluindo micrometástase e células tumorais isoladas. Os linfonodos que apresentaram micrometástase ou célula tumoral isoladas foram considerados como positivos. Foi estabelecido no estudo que a taxa ideal de identificação do linfonodo sentinela fosse de 90% e a taxa de falso-negativo menor ou igual 10%. A taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 87,6% (95% IC:82,2%-93,0%), e a taxa de falso-negativo foi de 8,4% (95% IC:2,4%-14,4%). Se a IHQ não fosse considerada, a taxa de falso-negativo subiria para 13,3% (IC 95%:6,0%-20,6%). Seus resultados corroboram outros estudos cujo número de linfonodos sentinelas retirados (2 ou mais) e cuja dupla marcação com radiocoloide e corante azul aumentaram a acurácia e reduziram a taxa de falso-negativo. Não houve correlação entre o tamanho da metástase no linfonodo sentinela com a

taxa de positividade em outros linfonodos axilares, a resposta completa na axila ocorreu em 30,3% das pacientes, e LA provavelmente poderia ter sido evitada. O uso da IHQ no linfonodo sentinela deve ser mais bem avaliado antes de ser incluído em futuras diretrizes (BOILEAU *et al.*, 2015). Se a IHQ fosse utilizada nos dados do estudo ACOSOG Z1071, as taxas de falso-negativos cairiam para 8,7% (RUBIO, 2015). Em uma época na qual a irradiação das cadeias linfáticas vem sendo cada vez mais utilizada, a relevância de deixar doença residual na axila após QTNeo ainda é desconhecida e deve ser investigada. Uma das vantagens da quimioterapia neoadjuvante é a sua capacidade de converter linfonodos axilares positivos em negativos. Em pacientes com linfonodos axilares clinicamente negativos antes da QTNeo, as taxas de sucesso na sua identificação e as taxas de falsos-negativos na BLS são semelhantes às da cirurgia primária. A maior controvérsia é seu uso em pacientes com linfonodos axilares positivos antes da QTNeo, que convertem para negativo após. O uso da IHQ para os linfonodos sentinelas fora do cenário de QTNeo foi abandonado, pois não se encontrou impacto na SG em pacientes com micrometástase ou células tumorais isoladas. Entretanto, pacientes que apresentam doença linfonodal mínima, identificada pela IHQ após a QTNeo, podem ser considerados com doença residual. Um seguimento mais longo para se determinar o prognóstico e as implicações dessa questão se faz necessário (RUBIO, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O câncer, em razão das transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbimortalidade da população brasileira. No Brasil, as estimativas atuais apontam que, entre as mulheres, o câncer de mama será o mais incidente.

Entre as diferentes estratégias terapêuticas empregadas para o controle do câncer de mama, encontra-se o tratamento sistêmico. O uso da QTneo em pacientes com câncer de mama operável vem sendo amplamente utilizado com o intuito de facilitar o tratamento cirúrgico conservador ou criar condições para este, nas pacientes com indicação para mastectomias, além de permitir a avaliação *in vivo* da resposta tumoral à terapia sistêmica.

O uso da QTneo tem como objetivos reduzir o volume tumoral e criar condições de operabilidade para cirurgias conservadoras. Entretanto, essa indicação pode estar associada ao aumento de recidivas locorregionais e sistêmicas, alterando o prognóstico dessas mulheres.

Assim, torna-se necessária a identificação apropriada das pacientes candidatas à preservação da mama na qual o controle local da doença não seja comprometido. Neste sentido, alguns estudos vêm sendo realizados sobre qual a melhor abordagem cirúrgica da axila para essas pacientes, avaliando a viabilidade da BLS e seu significado nessas situações.

O projeto em questão está acompanhando uma coorte de mulheres com câncer de mama sem indicação de cirurgia primária e com indicação de QTneo como primeira opção terapêutica. A avaliação dos fatores associados ao prognóstico dessas mulheres foi realizada durante todo o seguimento do estudo, a fim de documentar a ocorrência das principais intercorrências e avaliar a influência de variáveis terapêuticas e clínicas, relacionadas ao tumor e ao indivíduo. Dessa maneira, pretende-se colaborar para a identificação de fatores prognósticos que possam contribuir para a sobrevida após o tratamento do câncer de mama.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Descrever a abordagem cirúrgica axilar, a validade da BLS e seu impacto no prognóstico de mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama.

4.2 Específicos

1. Comparar as características demográficas, clínicas e de tratamento das mulheres submetidas à QTneo no tratamento do câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar, e analisar os fatores associados à indicação da BLS.
2. Descrever as características da abordagem axilar e analisar a validade da BLS na predição do *status* axilar.
3. Avaliar a associação entre a abordagem cirúrgica axilar e a SLD e SG em mulheres submetidas à QTneo.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Estudo observacional de coorte retrospectiva.

5.2 População de estudo e critérios de elegibilidade

As mulheres com diagnóstico de câncer de mama, matriculadas no Hospital do Câncer III, do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HC III/INCA), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015, foram identificadas pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC).

Foram incluídas aquelas sem indicação primária de cirurgia, submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: câncer de mama bilateral; carcinoma inflamatório de mama; tumores não epiteliais; carcinoma oculto de mama; gestantes; história de câncer prévio; tratamento oncológico anterior à matrícula na unidade hospitalar; contraindicação de tratamento cirúrgico após quimioterapia neoadjuvante; evolução de doença sistêmica durante a quimioterapia neoadjuvante; realização de outros protocolos de quimioterapia (sem adriamicina e ciclofosfamida ou taxane); realização de BLS pré-quimioterapia neoadjuvante.

5.3 Coleta dos dados

Os dados foram coletados nos prontuários físico e eletrônicos, por meio de um instrumento confeccionado para esse fim (anexo 1). As mulheres elegíveis foram acompanhadas até 28 de fevereiro de 2019.

Foram coletados os seguintes grupos de variáveis:

Demográficas

- ✓ Idade: Na data da inclusão no estudo, foram anotadas tanto a data de nascimento completa quanto a idade em anos. Na análise, foi estudada como variável contínua e por faixa etária (<40 anos, ≥40 e <65 anos, ≥65 anos).
- ✓ Raça (cor da pele): Considerada de acordo com os dados registrados na primeira descrição no prontuário médico, sendo classificada em branca, parda, preta, amarela e indígena. Para análise estatística, foi classificada em branca *versus* não branca.

- ✓ Estado civil: Foi considerado o estado civil relatado na entrada do estudo (solteira, casada legalmente, união estável há mais de seis meses, viúva, separada ou divorciada). Essa variável foi estratificada em dois grupos: mulheres que têm um companheiro sob o mesmo teto (casadas e ou em uniões não formais); e aquelas que não o tem (solteiras, viúvas, separadas e divorciadas).
- ✓ Nível educacional (anos de estudo): Considerado conforme registro em prontuário, sendo classificado em duas categorias: <8 anos de estudo ou ≥ 8 nos de estudo.
- ✓ Ocupação principal ao diagnóstico: Foi coletada a informação constante em prontuário, sendo classificadas em sem ocupação atual externa ao lar (aposentada, pensionista, do lar, desempregada) e com alguma atividade laboral.

Clínicas

- ✓ Etilismo: Foi verificado o hábito do consumo de álcool, sendo classificado como não, sim (eventual ou frequente) e ex-etilista, conforme dados descritos em prontuário físico.
- ✓ Tabagismo: Foi verificado o hábito do consumo de tabaco, sendo classificado como não, sim (eventual ou frequente) e ex-tabagista, conforme dados descritos em prontuário físico.
- ✓ Comorbidade: Utilizou-se o índice de comorbidade de Charlson (ICC), instrumento composto por 19 itens que avaliam presença comorbidades, com escore total variando de 0 a 37 pontos. A presença do câncer de mama atual não foi computada no item “tumor sólido sem metástase”. Os resultados obtidos foram estratificados em: ausência (escore 0); e presença (escore ≥ 1). O relato de hipertensão arterial sistêmica também foi verificado.
- ✓ IMC: Foi considerada a primeira avaliação de peso e altura realizada pelo Serviço de Nutrição. O cálculo do IMC consiste na razão do peso (em quilos) pelo quadrado da altura (em metros) sendo classificado em baixo peso (<18,5), peso normal (18,5-24,9), pré-obesidade (25,0-29,9) e obesidade ($\geq 30,0$).

Tumorais

- ✓ Lado do tumor: Obtido pela descrição do laudo, sendo estratificado em direito e esquerdo.
- ✓ Classificação clínica do tamanho do tumor (cT): Conforme preconizado pela UICC em T1 (até 2,0 cm); T2 (2,01 a 5,00 cm); T3 (maior do que 5,01 cm); e T4 (tumor de

qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele), obtido pela descrição em prontuário.

- ✓ Classificação clínica dos linfonodos axilares (cN): Conforme preconizado pela UICC em N0, N1, N2 ou N3, obtido pela descrição em prontuário.
- ✓ Estadiamento clínico (TNM): Refere-se à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e elaboração de prognóstico de evolução de doença, baseado nas informações constantes no prontuário, conforme o TNM da UICC. Foi classificado em I, IIA, IIB, IIIA, IIIB e III C.
- ✓ Tipo histológico: Refere-se ao tipo de célula da qual é constituído o tumor, conforme laudo histopatológico da biópsia diagnóstica, estratificado em: CDI, lobular infiltrante, mucinoso, papilífero e outros.
- ✓ Grau histológico: Conforme laudo histopatológico da biópsia coletado em prontuário eletrônico, estratificado em graus I, II ou III.
- ✓ Expressão de receptor HER2: Obtida do laudo histopatológico da biópsia e da peça cirúrgica coletado em prontuário eletrônico considerado positivo (em qualquer um dos laudos) ou negativo.
- ✓ Expressão de RE: Obtida do laudo histopatológico da biópsia e da peça cirúrgica coletado em prontuário eletrônico considerado positivo (quando presente em mais de 10% das células em qualquer um dos laudos) ou negativo.
- ✓ Expressão de RP: Adquirida do laudo histopatológico coletado em prontuário eletrônico considerado positivo (quando presente em mais de 10% das células) ou negativo.
- ✓ Índice de proliferação celular Ki-67: Obtido do laudo histopatológico da biópsia e da peça cirúrgica coletados em prontuário eletrônico, considerado o percentual de células positivas para Ki-67. Valores acima de 14% foram classificados como alta expressão.
- ✓ Subtipo molecular: Considerado de acordo com a expressão de RE, RP, HER2 e Ki-67 em: luminal A (RE + e/ou RP +, HER2-); luminal B (RE + e/ou RP + e HER2 + ou ki-67 alto e HER2 -); superexpressão de HER2 (RE-, RP- e HER2+); e *basal-like* ou triplo-negativo (RE-, RP- e HER2-).

Tratamento oncológico neoadjuvante ou adjuvante

- ✓ Quimioterapia neoadjuvante: Considerou-se o esquema de tratamento quimioterápico utilizado, conforme dados relatados no prontuário físico.

- ✓ Outros tratamentos neoadjuvantes: Verificou-se a frequência de outros tratamentos realizados na neoadjuvância (radioterapia, hormonioterapia e Herceptin®), conforme dados relatados no prontuário físico.
- ✓ Internação clínica durante o tratamento neoadjuvante: Observou-se a ocorrência de internações clínicas, durante o período neoadjuvante, sendo avaliada como sim ou não.
- ✓ Resposta o tratamento neoadjuvante: Para avaliação da resposta à QTneo, comparou-se o tamanho do tumor clínico (cT) com o histopatológico (pT) e a classificação do linfonodo clínico (cN) e patológico (pN). Considerou-se resposta total quando pT e pN foram iguais a 0. Os demais casos foram classificados como resposta parcial (quando cT e cN mantiveram ou diminuíram a classificação, mas não atingiram 0) ou progressão (quando se observou aumento da classificação cT e cN).
- ✓ Tempo entre o término do tratamento neoadjuvante e cirurgia: Considerou-se a diferença entre a data do último tratamento neoadjuvante e a data da cirurgia, em dias.
- ✓ Tipo de cirurgia mamária: Escolha conforme relatório cirúrgico e, posteriormente, classificado em mastectomia e cirurgia conservadora.
- ✓ Tipo de cirurgia axilar: Escolha conforme relatório cirúrgico e, posteriormente, classificado em linfadenectomia, BLS ou ambas.
- ✓ Número de linfonodos retirados: Anotou-se o número de linfonodos retirados em cada abordagem axilar, conforme laudo histopatológico.
- ✓ Status dos linfonodos axilares: Considerou-se o número de linfonodos comprometidos por neoplasia, em cada abordagem axilar, conforme laudo histopatológico, sendo classificados como positivos ou negativos.
- ✓ BLS: Observou-se a técnica utilizada para identificação, conforme descrito no relatório cirúrgico, sendo classificada como marcação simples (azul patente ou fitato-99mTc) ou dupla marcação (azul patente e fitato-99mTc).
- ✓ Linfadenectomia axilar: Verificou-se o nível axilar retirado, conforme descrito no relatório cirúrgico (níveis I, II ou III).
- ✓ Reabordagem cirúrgica: Observou-se a realização de procedimento cirúrgico complementar para controle local da doença, sendo classificado como sim ou não.
- ✓ Tratamento adjuvante: Verificou-se a frequência de tratamentos realizados na adjuvância (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e Herceptin®), sendo classificados como sim ou não.

Prognósticas

- ✓ Tempo de seguimento: Considerou-se a diferença de data entre o diagnóstico de câncer e o último seguimento ou óbito.
- ✓ Recidiva local ou a distância: Verificou-se a ocorrência de doença regional e/ou a distância, confirmada por exames de imagem, citológicos e/ou histopatológicos. Consideraram-se a data da realização do exame de confirmação diagnóstica e o órgão acometido, sendo este, posteriormente, classificado em recorrência local, a distância ou ambas.
- ✓ SLD: Considerou-se evento a ocorrência de doença regional e/ou a distância, sendo verificado o intervalo de tempo entre a cirurgia e a data da realização do exame de confirmação diagnóstica de recidiva local ou a distância. Os casos foram censurados na data da última consulta realizada na unidade hospitalar.
- ✓ Óbito: Observou-se a ocorrência de óbito, sendo verificadas a causa e a data. Para as perdas de seguimento, foi consultado o Sistema de Informação sobre Mortalidade, conforme rotina institucional. A causa do óbito foi considerada (por câncer e outras causas).
- ✓ SG: Considerou-se evento a ocorrência de óbito, sendo verificado o intervalo de tempo entre o diagnóstico de câncer e data da ocorrência de óbito. Os casos foram censurados na data da última consulta realizada na unidade hospitalar.

5.4 Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva da população de estudo, utilizando as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo) para as variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas.

Para comparar a distribuição de frequência das características demográficas e clínicas de acordo com a abordagem axilar (BLS ou LA), foi realizado o teste de qui-quadrado. Para as diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) e nas variáveis com três ou mais categorias, foi realizado o teste Z com o objetivo de identificar a diferença entre as categorias.

Para avaliar os fatores associados à indicação de BLS e as variáveis independentes, foi realizada regressão logística univariada, por meio da *odds ratio* bruta (OR). As variáveis

com $p < 0,20$ foram selecionadas para o modelo múltiplo, que foi construído pelo método *Stepwise Forward*. Foram mantidas no modelo final aquelas com significância estatística ($p < 0,05$).

Para avaliar a validade da BLS na predição do *status* dos linfonodos axilares (LA), foram analisados a proporção de falso-negativo (obtida pela razão entre o número de casos falso-negativos à BLS e o número total de casos com ao menos um linfonodo positivo), a concordância simples (soma dos casos positivos e negativos pelas duas técnicas, dividida pelo total dos casos analisados), a sensibilidade (número de linfonodos positivos pelas duas técnicas, dividido pelo total de casos positivos na LA), a especificidade (número de linfonodos negativos pelas duas técnicas dividido pelo total de casos negativos na LA), o valor preditivo positivo (VPP) (número de linfonodos positivos pelas duas técnicas dividido pelo total de casos positivos na BLS) e valor preditivo negativo (VPN) (número de linfonodos negativos pelas duas técnicas dividido pelo total de casos negativos na BLS).

Para a avaliação exploratória de sobrevida, utilizou-se o método de Kaplan-Meier. A comparação entre os estratos de uma mesma amostra foi realizada por meio do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. Foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ para o modelo de regressão univariada de Cox.

O modelo de regressão múltipla de Cox foi realizado pelo método *Stepwise Forward*, sendo incluídas as variáveis por ordem de significância estatística. Foram mantidas no modelo final aquelas com $p < 0,05$.

O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas do estudo.

5.5 Número de participantes

Considerando como desfecho a frequência de 15% de realização de BLS, com precisão absoluta de 5 e nível de significância de 5%, seria necessária a inclusão de 196 mulheres. Estimando a incidência de 15% de recidiva local ou a distância (36) no grupo BLS e de 30% no grupo LA, com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, com hipótese monocausal, seria necessária a inclusão de 94 pacientes em cada grupo de abordagem axilar. Para este estudo, foi incluído o total da população elegível no período do estudo ($n=918$).

5.6 Aspectos éticos

O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, em 10 de dezembro de 2012, sob o número CAAE: 06794512.3.00005274 (anexo 2).

6 RESULTADOS

6.1 População de estudo

No período do estudo, foram registradas no RHC do HC III/INCA, 3.211 mulheres matriculadas para tratamento de câncer de mama. Destas, 382 mulheres (11,9%) tinham estadiamento clínico IV e 1.723 (53,7%) não foram submetidas à QTneo. Os prontuários físicos das 1.106 mulheres elegíveis foram consultados, sendo ainda excluídas 188 mulheres (tabela 6.1). Foram, portanto, analisadas 918 pacientes tratadas com QTneo, sendo 161 (17,5%) submetidas à BLS; 105 (11,4%), à BLS seguida de LA; e 652 (71,0%), somente à LA (figura 6.1).

Figura 6.1 – Fluxograma da identificação das pacientes do estudo

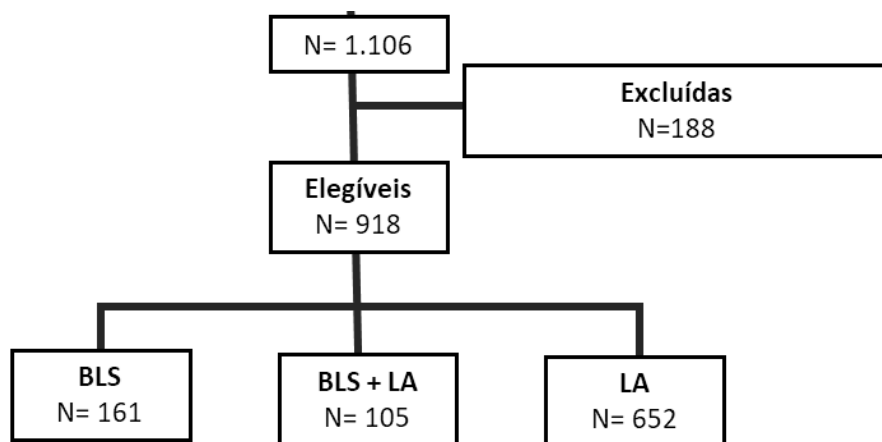


Tabela 6.1 – Frequência dos motivos de exclusão das participantes do estudo (n=188)

Motivo das exclusões	N
Câncer de mama bilateral	45
Carcinoma inflamatório	17
Tumores não epiteliais	01
Carcinoma oculto de mama	01
Gestante	07
Câncer prévio	09
Tratamento oncológico prévio	15
Contraindicação para cirurgia	02
Evolução para estágio IV em vigência da neoadjuvância	57
Outros protocolos de quimioterapia neoadjuvante*	32
Biópsia do linfonodo sentinela pré-quimioterapia neoadjuvante	02
Total	188

*Sem adriamicina e ciclofosfamida + algum taxane.

6.2 Características demográficas, clínicas e de tratamento das mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar

No período do estudo, foram elegíveis 918 mulheres submetidas à QTneo no período do estudo. Destas, 266 (29,0%) foram indicadas para BLS e 652 (71,0%) para LA.

As mulheres apresentavam média de idade de 51,58 anos (DP±11,46), sendo 15,4% jovens (<40 anos) e 13,2% idosos (≥65 anos). A maioria relatou estar vivendo sem um companheiro (58,7%) e ter estudado mais de oito anos (56,8%). Não foi observada diferença entre essas características de acordo com a abordagem axilar (tabela 6.2).

Em relação à cor da pele, as mulheres eram, em sua maioria, não brancas (65,5%) e estas foram submetidas mais frequentemente à BLS (72,2%) em comparação às brancas (27,8%) (p=0,009). Também foi observada diferença estatisticamente significativa na realização de BLS de acordo com a ocupação principal, em que 38,1% das mulheres sem ocupação externa atual (aposentada, pensionista, do lar e desempregada) e 61,9% daquelas com alguma ocupação laboral foram submetidas à BLS (p=0,013) (tabela 6.2).

Tabela 6.2 – Frequência das características demográficas ao diagnóstico de câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**
		LA (n=652) N (%)*	BLS (n=266) N (%)*	
Idade (anos)				
Média (DP)	51,58 (11,46)	51,92 (11,30)	50,74 (11,83)	0,157
Faixa etária				
<40 anos	141 (15,4)	90 (13,8)	51 (19,2)	0,122
≥40 e <65 anos	656 (71,5)	475 (72,9)	181 (68,0)	
≥65 anos	121 (13,2)	87 (13,3)	34 (12,8)	
Raça (Cor da pele)				
Branca	313 (34,1)	239 (36,9)	74 (27,8)	0,009
Não Branca ^a	601 (65,5)	409 (63,1)	192 (72,2)	
Sem informação	04 (0,4)			
Estado civil^b				
Com companheiro	370 (40,3)	254 (39,4)	116 (43,8)	0,227
Sem companheiro	539 (58,7)	390 (60,6)	149 (56,2)	
Sem informação	09 (1,0)			
Escolaridade				
Até 8 anos de estudo	382 (41,6)	276 (43,1)	106 (40,3)	0,436
≥8 anos de estudo	521 (56,8)	364 (56,9)	157 (59,7)	
Sem informação	15 (1,6)			
Ocupação principal				
Sem ocupação externa	280 (30,5)	206 (48,9)	74 (38,1)	0,013
Alguma atividade laboral	335 (36,5)	215 (51,1)	120 (61,9)	
Sem informação	303 (33,0)			

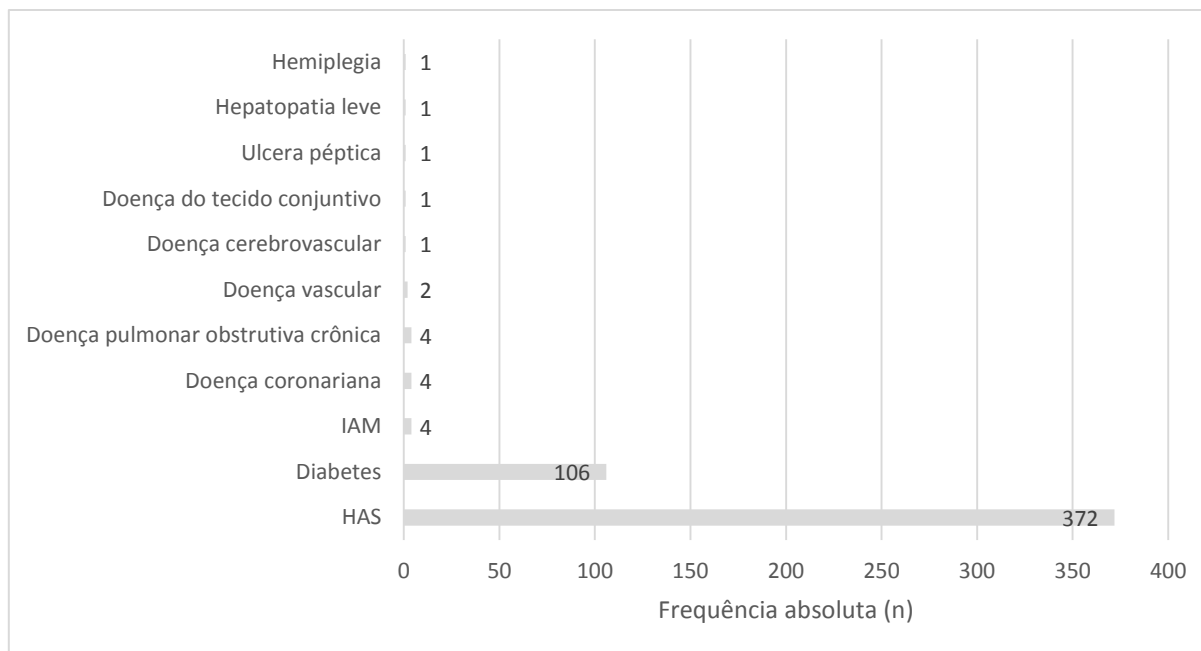
DP=Desvio-padrão; LA=Linfadenectomia axilar; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; *Percentual nas colunas; **Calculado com valores conhecidos; ^aParda=438, Preta=161, Amarela=01, Indígena=01; ^bCasada=356, União estável=14, Separada=129, Viúva=95, Solteira=315.

O etilismo eventual ou frequente foi referido por 20,5% e o tabagismo por 15,1% das mulheres, sem diferença estatisticamente significativa de acordo com a abordagem axilar (tabela 6.3).

Considerando as comorbidades, 372 (40,5%) das mulheres tinham hipertensão arterial sistêmica e 106 (11,5%) diabetes (figura 6.2). Ao utilizar o ICC, 86,7% não apresentavam nenhuma comorbidade. Maior frequência de realização de BLS foi observada nas mulheres com ausência de hipertensão arterial sistêmica (p=0,041) e ausência de diabetes (p=0,047) (tabela 6.3).

O *status* nutricional classificou 37,1% das mulheres com sobrepeso e 36,3% como obesas, sem diferença na frequência da abordagem axilar (tabela 6.3).

Figura 6.2 – Frequência de comorbidades ao diagnóstico de câncer de mama*



*Uma paciente pode apresentar mais de uma comorbidade; IAM=Infarto agudo do miocárdio; HAS=Hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 6.3 – Frequência das características clínicas ao diagnóstico de câncer de mama, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**
		LA (n=652) N (%)*	BLS (n=266) N (%)*	
Etilismo				
Não	661 (72,0)	466 (76,4)	195 (76,8)	0,623
Sim (eventual ou frequente)	188 (20,5)	135 (22,1)	53 (20,9)	
Ex-etilista	15 (1,6)	09 (1,5)	06 (2,4)	
Sem informação	54 (5,9)			
Tabagismo				
Não	616 (67,1)	442 (72,2)	174 (68,0)	0,208
Sim (eventual ou frequente)	252 (29,0)	170 (27,8)	82 (32,0)	
Sem informação	50 (5,4)			
Hipertensão arterial sistêmica				
Não	546 (59,5)	374 (57,4)	172 (64,7)	0,041
Sim	372 (40,5)	278 (42,6)	95 (35,3)	
Diabetes				
Não	812 (88,5)	568 (87,1)	244 (91,70)	0,047
Sim	106 (11,5)	84 (12,9)	22 (8,3)	
Índice de comorbidade de Charlson				
0	796 (86,7)	557 (85,7)	239 (89,8)	0,090
1 ou 2 ^a	120 (13,1)	93 (14,3)	27 (10,2)	
Sem informação	02 (0,2)			
Índice de massa corpórea				
Média (DP)	28,84 (5,61)	28,92 (5,63)	28,65 (5,60)	0,523
Status nutricional				
Baixo peso ou normal (<24,9)	242 (26,4)	172 (26,5)	70 (26,3)	0,713
Pré-obesidade (25,0 a 29,9)	341 (37,1)	237 (36,5)	104 (39,1)	
Obesidade (≥30)	333 (36,3)	241 (37,1)	92 (34,6)	
Sem informação	02 (0,2)			

DP=Desvio-padrão; LA=Linfadenectomia axilar; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; *Percentual nas colunas; **Calculado com valores conhecidos; ^a1=114, 2=06.

As características do tumor, de acordo com a abordagem axilar, estão apresentadas na tabela 6.4. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à lateralidade do tumor, ao tipo e ao grau histológico. Maior frequência de BLS foi observada nas mulheres com cT1 e cT2, enquanto a LA foi realizada com maior frequência nas pacientes com cT4 ($p<0,001$). Em relação ao comprometimento clínico dos linfonodos, 65,8% das mulheres com cN0 foram submetidas à BLS e as demais realizaram com maior frequência a LA ($p<0,001$).

Tabela 6.4 – Frequência das características clínicas tumorais pré-quimioterapia neoadjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**	Teste Z***
		LA (n=652) (A) N (%)*	BLS (n=266) (B) N (%)*		
Lado do tumor					
Direito	442 (48,1)	309 (47,4)	133 (50,0)	0,473	
Esquerdo	476 (51,9)	343 (52,6)	133 (50,0)		
Tamanho do tumor (cT)					
T1	27 (2,9)	10 (1,5)	17 (6,4)	<0,001	A<B
T2	316 (34,5)	161 (24,7)	155 (58,3)		A<B
T3	274 (29,8)	186 (28,5)	88 (33,1)		A=B
T4	301 (32,8)	295 (45,2)	06 (2,3)		A>B
Linfonodos axilares (cN)					
N0	392 (42,7)	217 (33,3)	175 (65,8)	<0,001	A<B
N1	390 (42,5)	303 (46,5)	87 (32,7)		A>B
N2 e N3	136 (14,8)	132 (20,2)	04 (1,5)		A>B
Estádio clínico (TNM)					
I	21 (2,3)	05 (0,8)	16 (6,0)	<0,001	A<B
II A	187 (20,4)	80 (12,3)	107 (40,2)		A<B
II B	219 (23,9)	118 (18,1)	101 (38,0)		A<B
III A	189 (20,6)	153 (23,5)	36 (13,5)		A>B
III B	291 (31,7)	285 (43,7)	06 (2,3)		A>B
III C	11 (1,2)	11 (1,7)	0		A>B
Tipo histológico					
CDI	841 (91,6)	598 (71,1)	243 (28,9)	0,857	
Outros ^a	77 (8,4)	54 (70,1)	23 (29,9)		
Grau histológico					
Grau 1	52 (5,7)	35 (67,3)	17 (32,7)	0,395	
Grau 2	571 (62,2)	397 (69,5)	174 (30,5)		
Grau 3	263 (28,6)	194 (73,8)	69 (26,2)		
Sem informação	32 (3,5)				

LA=Linfadenectomia Axilar; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; CDI=Carcinoma ductal infiltrante; *Percentual nas colunas; **Calculado com valores conhecidos; ***Somente calculado para $p<0,05$ e para as variáveis com 3 ou mais categorias; ^aLobular invasivo=54, Mucinoso=13, Papilífero=05, Outros=05.

A maioria das mulheres foi classificada como RH de estrogênio (71,6%) e progesterona (60,7%) positivos. A superexpressão de HER2 foi observada em 24,4% dos casos. De acordo com o subtipo molecular, a maioria foi classificada nos subtipos luminal A (17,8%) e luminal B (52,2%). O triplo-negativo foi observado em 19,1% das mulheres. Não foi observada diferença na frequência de BLS de acordo com as características tumorais (tabela 6.5).

Tabela 6.5 – Frequência das características moleculares tumorais, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**
		LA (n=652) N (%)*	BLS (n=266) N (%)*	
Receptor de estrogênio				
Negativo	261 (28,4)	192 (29,4)	69 (25,9)	0,285
Positivo	657 (71,6)	460 (70,6)	197 (74,1)	
Receptor de progesterona				
Negativo	361 (39,3)	254 (39,0)	107 (40,2)	0,721
Positivo	557 (60,7)	398 (61,0)	159 (59,8)	
HER2				
Negativo	691 (75,3)	498 (76,5)	193 (73,1)	0,280
Positivo	224 (24,4)	153 (23,5)	71 (26,9)	
Sem informação	03 (0,3)			
Ki-67 (classificação)				
Baixo (<14%)	199 (21,7)	139 (22,5)	60 (23,4)	0,762
Alto (≥14%)	675 (73,5)	479 (77,5)	196 (76,6)	
Sem informação	44 (4,8)			
Subtipo molecular				
Luminal A (RE + e/ou RP +, HER2-)	163 (17,8)	116 (18,4)	47 (18,1)	0,678
Luminal B (RE + e/ou RP + e HER2 + ou HER2- e Ki-67 alto)	479 (52,2)	332 (52,7)	147 (56,8)	
Superexpressão de HER2 (RE-, RP- e HER2+)	72 (7,8)	53 (8,4)	19 (7,3)	
Triplo-negativo (RE-, RP- e HER2-)	175 (19,1)	129 (20,5)	46 (17,8)	
Sem informação	29 (3,2)			

HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; RE=Receptor de estrogênio; RP=Receptor de progesterona; DP=Desvio-padrão; Min.=Mínimo; Máx.=Máximo; *Percentual na coluna; **Calculado com valores conhecidos.

Foi realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em 191 mulheres, sendo observada maior frequência de BLS nestas (p=0,037) (tabela 6.6). Entre os linfonodos puncionados na axila (n=184), 58,7% foram considerados positivos e, na fossa supraclavicular (n=09), 44,4% foram positivos (dados não apresentados em tabela).

Além do tratamento neoadjuvante com quimioterapia, foram realizados radioterapia (0,7%), hormonioterapia (1,7%) e trastuzumabe (22,0%). Durante o período de tratamento neoadjuvante, 14,1% das mulheres tiveram, ao menos, uma internação clínica hospitalar. Essas variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa de acordo com a abordagem axilar (tabela 6.6).

A resposta ao tratamento neoadjuvante foi considerada total em 13,5% das mulheres; parcial em 63,6%; e sem resposta ou progressão em 22,9%. Aquelas com resposta total foram mais frequentemente submetidas à BLS e aquelas com resposta parcial, à LA (p<0,001) (tabela 6.6).

Ao analisar a RPC após a QTneo, de acordo com o subtipo molecular, foi observada maior frequência de resposta entre aquelas classificadas como luminal B (42,5%) e triplo-negativas (33,3%) (p<0,001) (Tabela 6.6).

Tabela 6.6 – Frequência das características do tratamento neoadjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**	Teste Z***
		LA (n=652) (A) N (%)*	BLS (n=266) (B) N (%)*		
PAAF					
Não	727 (79,2)	528 (81,0)	199 (74,8)	0,037	
Sim ^a	191 (20,8)	124 (19,0)	67 (25,2)		
Trastuzumabe neoadjuvante					
Não	716 (78,0)	519 (79,6)	197 (74,1)	0,066	
Sim	202 (22,0)	133 (20,4)	69 (25,9)		
RXT neoadjuvante					
Não	912 (99,3)	646 (99,1)	266 (100)	0,166	
Sim	06 (0,7)	06 (0,9)	0		
HMT neoadjuvante					
Não	902 (98,3)	642 (98,5)	260 (97,7)	0,448	
Sim ^b	16 (1,7)	10 (1,5)	06 (2,3)		
Internação clínica durante a QTneo					
Não	789 (85,9)	564 (86,5)	225 (84,6)	0,448	
Sim	129 (14,1)	88 (13,5)	41 (15,4)		
Resposta à QTneo					
Completa [#]	124 (13,5)	66 (10,1)	58 (21,8)	<0,001	A<B
Parcial	584 (63,6)	438 (67,2)	146 (54,9)		A>B
Sem resposta ou progressão	210 (22,9)	148 (22,7)	62 (23,3)		A=B

LA=Linfadenectomia axilar; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; RXT=Radioterapia; HMT=Hormonioterapia; QTneo=Quimioterapia neoadjuvante; PAAF=Punção aspirativa por agulha fina; *Percentual na coluna; **Calculado com valores conhecidos; ***Somente calculado para p<0,05 e para as variáveis com 3 ou mais categorias; a Axila=182, Fossa supraclavicular=07 e ambas=02. Inibidor de aromatase=11, Tamoxifeno=05; # Resposta patológica completa=luminal A (4,2%), luminal B (42,5%), superexpressão HER2 (20,0%) e triplo-negativo (33,3%) (p<0,001).

O tempo médio entre o último ciclo de QTneo e a cirurgia foi de 70,69 dias (±40) (dados não apresentados em tabela).

A BLS foi realizada com maior frequência nas mulheres submetidas à mastectomia (53,0%) (p<0,001). Em 16 (1,6%) casos, foi necessária a reabordagem cirúrgica para controle local da doença, sendo que, em 11 desses casos, as mulheres foram previamente submetidas à BLS (p<0,001) (tabela 6.7).

O tratamento adjuvante foi realizado em 96,8%. Com quimioterapia (0,3%), trastuzumabe (23,0%), radioterapia (89,5%) e hormonioterapia (71,4%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento adjuvante e a abordagem axilar realizada (tabela 6.7).

Tabela 6.7 – Frequência das características do tratamento cirúrgico e adjuvante, de acordo com a abordagem axilar (n=918)

Variável	Total N (%)	Abordagem axilar		Valor de p**
		LA (n=652) N (%)*	BLS (n=266) N (%)*	
Tipo de cirurgia mamária				
Mastectomia ^a	759 (82,7%)	618 (94,8)	141 (53,0)	<0,001
Cirurgia conservadora	159 (17,3)	34 (5,2)	125 (47,0)	
Reabordagem cirúrgica				
Não	902 (98,4)	647 (99,2)	255 (95,9)	<0,001
Sim ^b	16 (1,6)	05 (0,8)	11 (4,1)	
Tratamento adjuvante				
Não	29 (3,2)	25 (3,8)	04 (1,5)	0,067
Sim	889 (96,8)	627 (96,2)	262 (98,5)	
Quimioterapia adjuvante				
Não	915 (99,7)	649 (99,5)	266 (100)	0,268
Sim	03 (0,3)	03 (0,5)	0	
Herceptin® adjuvante				
Não	707 (77,0)	509 (78,1)	198 (74,4)	0,235
Sim	211 (23,0)	143 (21,9)	68 (25,6)	
RXT adjuvante				
Não	96 (10,5)	61 (9,4)	33 (12,4)	0,167
Sim	822 (89,5)	591 (90,6)	233 (87,6)	
HMT adjuvante				
Não	263 (28,6)	194 (29,8)	69 (25,9)	0,246
Sim ^c	655 (71,4)	458 (70,2)	197 (74,1)	

DP=Desvio-padrão; LA=Linfadenectomia axilar; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; *Percentual na coluna; **Calculado com valores conhecidos; ^aHalsted=05, Madden=653, Patey=20, Simples=81; ^bMastectomia=05, Ampliação de margens=10; ^cInibidor de aromatase=221, Tamoxifeno=434.

Para avaliar os fatores associados à realização da BLS após a QTneo, foram selecionadas, para regressão logística univariada, as variáveis demográficas, clínicas e tumorais que apresentaram $p < 0,20$ (tabelas 6.2 a 6.7). Na tabela 6.8, estão descritos os resultados das análises bruta e ajustada. Foram associados à realização de BLS o estágio clínico, a resposta à QTneo e o tipo de cirurgia realizada na mama.

No modelo ajustado, quanto mais avançado foi o estágio clínico, menor a chance de realização de BLS. Em comparação com aquelas com estágio I, as mulheres com estágio III apresentaram 95% menor chance de fazer BLS (OR=0,05 IC 95% 0,01-0,17; $p < 0,001$). As mulheres submetidas à cirurgia mastectomia tiveram 90% vezes menos chance de realização de BLS em relação às que realizaram cirurgia conservadora (IC 95% 0,06-0,17; $p < 0,001$). Considerando a resposta à QTneo, os casos sem resposta ou progressão apresentaram 55% menos chance de realização de BLS em comparação àquelas com resposta total (OR=0,45 IC 95% 0,24-0,82; $p = 0,009$) (tabela 6.8).

Tabela 6.8 – Regressão múltipla dos fatores associados à realização de biópsia do linfonodo sentinela (n=918)

Variável	Regressão univariada		Regressão múltipla	
	OR bruta (IC 95%)	P valor*	OR bruta (IC 95%)	P valor*
Idade ao diagnóstico				
Variável Contínua	0,99 (0,98 – 1,00)	0,157	---	---
Raça (cor da pele)				
Branca	Referência		---	---
Não branca	1,52 (1,11 – 2,07)	0,009	---	---
Ocupação principal				
Sem ocupação externa	Referência		---	---
Alguma atividade laboral	1,55 (1,10 – 2,20)	0,013	---	---
HAS				
Não	Referência		---	---
Sim	0,73 (0,55 – 0,99)	0,041	---	---
Diabetes				
Não	Referência		---	---
Sim	0,61 (0,37 – 0,99)	0,047	---	---
Comorbidade (ICC)				
0	Referência		---	---
1 ou +	0,68 (0,43 – 1,07)	0,090	---	---
Tamanho do tumor (cT)				
T1	Referência		---	---
T2	0,57 (0,25 – 1,27)	0,170	---	---
T3	0,28 (0,12 – 0,63)	0,002	---	---
T4	0,01 (0,00 – 0,04)	<0,001	---	---
Linfonodos axilares (cN)				
N0	Referência		---	---
N1	0,36 (0,26 – 4,87)	<0,001	---	---
N2 e N3	0,04 (0,01 – 0,10)	<0,001	---	---
Estádio clínico (TNM)				
I	Referência		Referência	
II	0,33 (0,12 – 0,91)	0,033	0,46 (0,14 – 1,52)	0,204
III	0,03 (0,01 – 0,08)	<0,001	0,05 (0,01 – 0,17)	<0,001
Punção por agulha fina				
Não	Referência		---	---
Sim	1,43 (1,02 – 2,01)	0,037	---	---
Trastuzumabe neoadjuvante				
Não	Referência		---	---
Sim	1,37 (0,98 – 1,91)	0,067	---	---
Resposta à QTneo				
Completa	Referência		Referência	
Parcial	0,38 (0,25 – 0,57)	<0,001	0,60 (0,35 – 1,01)	0,056
Sem resposta ou progressão	0,48 (0,30 – 0,76)	0,002	0,45 (0,24 – 0,82)	0,009
Tipo de cirurgia mamária				
Cirurgia conservadora	Referência	<0,001	Referência	<0,001
Mastectomia	0,06 (0,04 – 0,09)		0,10 (0,06 – 0,17)	

OR=Odds ratio; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; QTneo=Quimioterapia neoadjuvante; IC=Intervalo de confiança, ICC=Índice de comorbidade de Charlson.

6.3 Características da abordagem axilar e validade da biópsia do linfonodo sentinela na predição do *status* axilar

A BLS foi realizada em 266 mulheres e, destas, 105 foram também submetidas à LA, totalizando, portanto, 757 mulheres submetidas à LA e 161 submetidas apenas à BLS (figura 6.1).

Ao analisar as 266 mulheres submetidas à BLS, na maioria (53,8%), foi utilizada dupla marcação e, em 39,1%, não foi possível localizar a informação em prontuário médico. Em seis casos (2,3%), não foi possível a identificação do linfonodo sentinela e as pacientes foram submetidas diretamente à LA. Na BLS, foram retirados em mediana dois linfonodos (0 a 12), sendo a maioria negativos, tanto no intraoperatório (74,1%) como na parafina por hematoxilina-eosina (HE) (67,3%) (tabela 6.9).

Entre as 757 mulheres submetidas à LA, foram retirados em mediana 14 linfonodos (0 a 47), sendo a maioria descritos como abordagem cirúrgica até o nível II da axila (23,0%). O exame de parafina constatou que 48,0% dos casos tinham comprometimento axilar, com mediana de três linfonodos comprometidos (1 a 31) (tabela 6.9).

Considerando a soma de linfonodos analisados pela BLS e LA, foram retirados em mediana 13 linfonodos (0-47), sendo 52,3% positivos. Entre os positivos, a mediana de linfonodos comprometidos foi de três (1 a 31) (tabela 6.9).

Ao comparar o *status* axilar clínico (cN) com o *status* axilar avaliado na peça cirúrgica (pN), dos 392 casos com axila clinicamente negativa (cN0), 149 (38,0%) foram positivas na avaliação patológica (38,0%) e, entre aquelas com axila clinicamente positiva (n=526), 195 (37,1%) tinham linfonodos positivos na peça cirúrgica (dados não apresentados em tabela).

Tabela 6.9 – *Status* dos linfonodos sentinelas e linfonodos não sentinelas em pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela seguida de linfadenectomia axilar após a quimioterapia neoadjuvante

Variável	N (%)
Biópsia do linfonodo sentinela (n=266)	
Técnica utilizada para identificação da BLS	
Azul patente	12 (4,5)
Tecnécio	07 (2,6)
Dupla marcação	143 (53,8)
Sem informação	104 (39,1)
Identificação do linfonodo sentinela	
Sim	260 (97,7)
Não	06 (2,3)
Número de linfonodos retirados na BLS	
Média (DP)	2,54 (1,68)
Mediana (Mín. – Máx.)	2 (0 -12)
Status axilar da BLS no intraoperatório	
Negativo	197 (74,1)
Positivo	53 (19,9)
Não realizado	16 (6,0)
Status axilar da BLS na parafina (HE)	
Negativo	179 (67,3)
Positivo	81 (30,5)
Não identificado	06 (2,3)
Linfadenectomia axilar (n=757)	
Número de linfonodos retirados (LA)	
Média (DP)	15,58 (7,3)
Mediana (Mín. – Máx.)	14 (0-47)
Nível da LA	
I	18 (2,4)
I e II	174 (23,0)
I, II e III	111 (14,7)
Sem informação	454 (60,0)
Status dos linfonodos na parafina (HE) (n=667)	
Negativo	316 (41,7)
Positivo	441 (58,3)
Número de linfonodos positivos na LA (n=440*)	
Média (DP)	5,03 (5,09)
Mediana (Mín. – Máx.)	3 (1-31)
Total de linfonodos na abordagem axilar (BLS + LA) (n=918)	
Número de linfonodos retirados (BLS + LA)	
Média (DP)	13,58 (8,33)
Mediana (Mín. – Máx.)	13 (0 – 47)
Status axilar na parafina (HE) (BLS + LA)	
Negativo	438 (47,7)
Positivo	480 (52,3)
Número de linfonodos positivos (BLS + LA)	
Média (DP)	4,86 (4,98)
Mediana (Mín. – Máx.)	3 (1-31)

DP=Desvio-padrão; Mín.=Mínimo; Máx.=Máximo; BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; LA=Linfadenectomia axilar; HE=Hematoxilina-eosina. *Um caso não foi encontrado linfonodo axilar no material.

Das 105 pacientes submetidas às duas abordagens axilares (BLS + LA), seis não tinham informação do laudo histopatológico em prontuário. A acurácia da BLS na predição do *status* axilar foi avaliada em 99 pacientes submetidas à BLS e à LA.

Nas 99 pacientes, o linfonodo sentinela foi positivo em 79 casos (79,8%) e o negativo em 20 casos (20,2%). Entre as pacientes com linfonodos sentinelas positivos, em 38 casos (48,1%), este foi o único linfonodo comprometido.

Nos 20 casos em que o linfonodo sentinela foi negativo, ocorreram dois casos (10%) em que havia comprometimento axilar em outros linfonodos provenientes da linfadenectomia. O linfonodo sentinela negativo foi confirmado em 18 casos (90%), nos quais a LA também foi negativa (tabela 6.10).

A proporção de falso-negativo da BLS foi de 2,5% (2/81). Ao avaliar o *status* do linfonodo obtido pela BLS com o *status* do linfonodo da LA, foram observados 18 casos positivos na BLS e na LA e 41 casos em que ambos eram negativos, conferindo uma concordância simples de 59,6% (tabela 6.10).

Ao avaliar a validade do *status* do linfonodo sentinela na predição do *status* dos demais linfonodos axilares, verificou-se que o linfonodo sentinela, quando positivo, foi capaz de predizer o *status* dos demais linfonodos em 93,3% dos casos (sensibilidade). Entretanto, quando o linfonodo sentinela foi negativo, a capacidade de predizer o *status* dos demais linfonodos negativos foi 32,1% (especificidade). O VPP do linfonodo sentinela foi de 51,9% e o VPN foi de 90,0% (tabela 6.10).

Tabela 6.10 – *Status* dos linfonodos em pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela seguida de linfadenectomia axilar após a quimioterapia neoadjuvante (n=99)

BLS	LA		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	41	38	79
Negativo	02	18	20
Total	43	56	99

BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; LA=Linfadenectomia axilar. Proporção de falso-negativo=2,5% (2/81); Concordância=59,6% (59/99); Sensibilidade=95,3% (41/43); Especificidade=32,1% (18/56); Valor preditivo positivo=51,9% (41/79); Valor preditivo negativo=90,0% (18/20).

Ao avaliar os fatores associados à concordância entre a BLS e a LA na predição dos *status* axilares, as mulheres com maior tumor clínico (T3 e T4) apresentaram 2,38 vezes mais chances de concordância, em relação àquelas com menor tamanho tumoral (T1 e T2) (OR=2,38 IC 95% 1,01-5,64) (tabela 6.11).

Tabela 6.11 – Fatores associados à concordância na avaliação do *status* axilar da biópsia do linfonodo sentinela e da linfadenectomia axilar (n=99)

Variável	Concordância entre BLS e LA na classificação do <i>status</i> axilar			
	Não N=40 (40,4%)	Sim N=59 (59,6%)	OR bruta (IC 95%)	P valor
Idade (contínua)				
Média (DP)	51,25 (11,34)	47,69 (12,69)	0,98 (0,94 – 1,01)	0,157
Raça (cor da pele)				
Branca	12 (30,0)	19 (32,2)	Referência	0,857
Não branca	28 (70,0)	40 (67,8)	0,90 (0,38 – 2,15)	
Ocupação principal				
Sem ocupação externa	09 (34,6)	15 (32,6)	Referência	0,862
Alguma atividade laboral	17 (65,4)	31 (67,4)	1,09 (0,40 – 3,02)	
HAS				
Não	29 (72,5)	34 (57,6)	Referência	0,134
Sim	11 (27,5)	25 (42,4)	1,94 (0,62 – 4,60)	
Diabetes				
Não	36 (90,0)	57 (96,6)	Referência	0,196
Sim	04 (10,0)	02 (3,4)	0,32 (0,05 – 1,81)	
Comorbidades (ICC)				
Sim (scores 1 e 2)	06 (15,0)	03 (5,1)	1,00	0,107
Não (score 0)	34 (85,0)	56 (94,9)	3,29 (0,77 – 14,04)	
Obesidade ao diagnóstico				
Não	26 (65,0)	38 (64,4)	1,00	0,952
Sim	14 (35,0)	21 (35,6)	1,03 (0,44 – 2,38)	
T Clínico				
T1 e T2	29 (72,5)	31 (52,5)	1,00	0,048
T3 e T4	11 (27,5)	28 (47,5)	2,38 (1,01 – 5,64)	
N Clínico				
N0	26 (65,0)	31 (52,5)	1,00	0,220
N1 a N3	14 (35,0)	28 (47,5)	1,68 (0,73 – 3,84)	
Estádio clínico				
Inicial (até II A)	19 (47,5)	19 (32,2)	1,00	0,127
Avançado (>=II B)	21 (52,5)	40 (67,8)	1,90 (0,83 – 4,35)	
Subtipo molecular				
Luminal (A ou B)	34 (85,0)	47 (82,5)	1,00	0,740
Outros	06 (15,0)	10 (17,5)	1,21 (0,40 – 3,64)	
Tipo de cirurgia mamária				
Mastectomia	24 (60,0)	31 (52,5)	1,00	0,464
Conservadora	16 (40,0)	28 (47,5)	1,35 (0,60 – 3,05)	
Resposta completa à QTneo				
Não	39 (97,5)	53 (89,8)	1,00	0,177
Sim	01 (2,5)	06 (10,2)	4,41 (0,51 – 38,17)	

BLS=Biópsia do linfonodo sentinela; LA=Linfadenectomia axilar; QT=Quimioterapia; OR=Odds ratio; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; IC=Intervalo de confiança; ICC=Índice de comorbidade de Charlson.

6.4 Sobrevida livre de doença e sobrevida global de acordo com a abordagem axilar

As mulheres foram acompanhadas por uma mediana de tempo de 44 meses (7 a 72). Nesse período, 28,2% das mulheres tiveram evolução de doença, sendo a maioria a distância (77,2%). As principais metástases ocorreram em osso (45,2%), pulmão (40,2%) e sistema nervoso central (28,2%). O óbito ocorreu em 167 mulheres (18,2%) (tabela 6.12).

Tabela 6.12 – Características da evolução da doença em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918)

Variável	N (%)
Evolução de doença	
Não	658 (71,8)
Sim	259 (28,2)
Primeira evolução de doença (n=259)*	
Local	32 (12,4)
À distância	200 (77,2)
Local e à distância	27 (10,4)
Local da evolução de doença (n=259)*	
Osso	117 (45,2)
Pulmão	104 (40,2)
Sistema nervoso central	73 (28,2)
Local (mama ou plastrão)	51 (19,7)
Fígado	52 (20,1)
Outros locais	24 (9,3)
Fossa supraclavicular	18 (6,9)
Mama contralateral	17 (6,6)
Axila	14 (5,4)
Óbito	
Não	751 (81,8)
Por câncer	164 (17,9)
Outras causas	03 (0,3)

*Somente considerando o percentual entre as que tiveram evolução de doença. Uma mulher pode ter tido mais de uma topografia.

O tempo médio de SLD foi de 48,9 meses (IC 95% 47,4 a 50,5). Maior tempo de SLD foi observado nas mulheres submetidas à BLS (55,14 meses; IC 95% 52,14-48,14) e menor tempo entre as submetidas à LA (46,45 meses; IC 95% 44,47-57,62) ($p < 0,001$) (figura 6.3, tabela 6.13).

Considerando o *status* axilar após a QTneo, foi observada maior frequência de evolução de doença entre as mulheres com linfonodos positivos (70,7%) em comparação àquelas com ausência de doença axilar (29,3%) ($p < 0,001$) (dados não apresentados em tabela).

Figura 6.3 - Tempo de sobrevida livre de doença, de acordo com a abordagem axilar

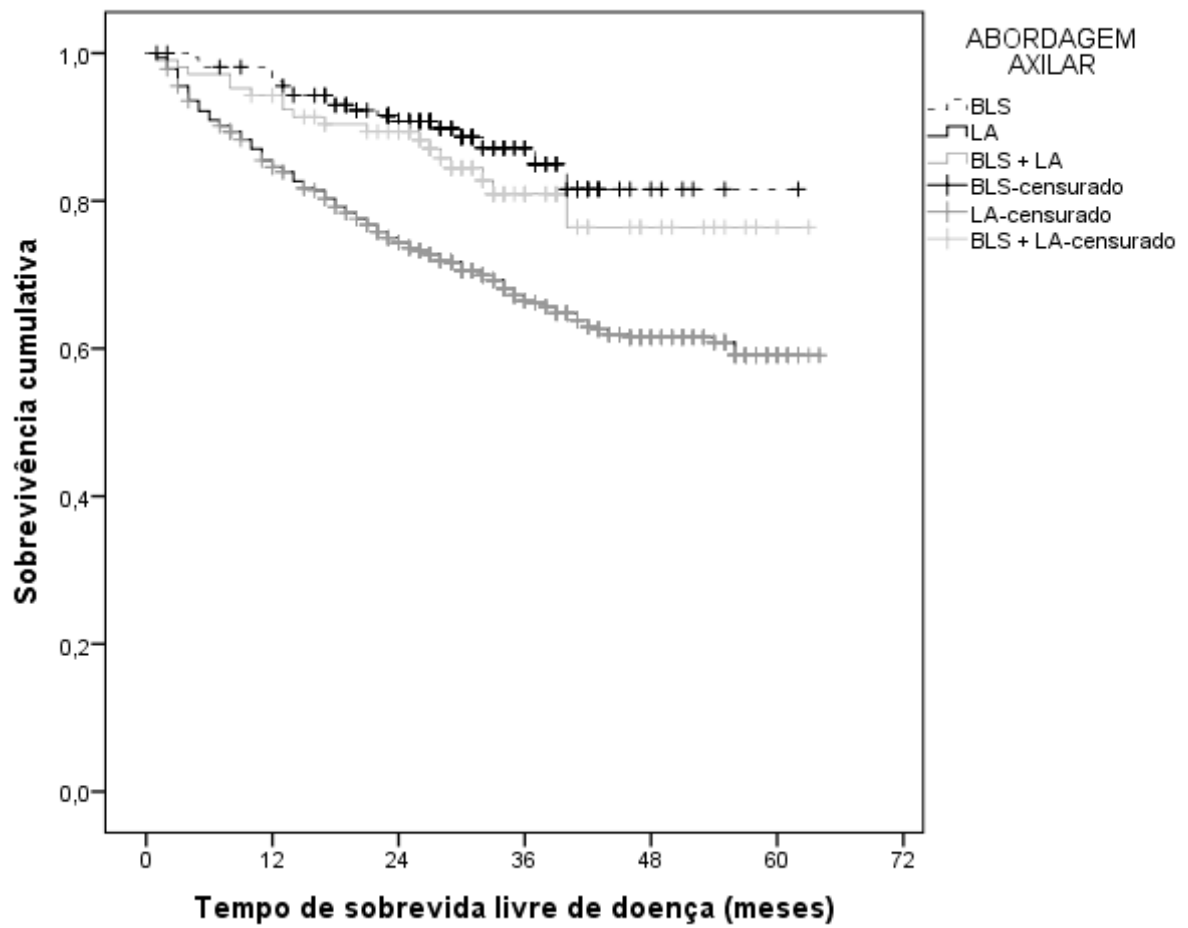


Tabela 6.13 – Tempo de sobrevida livre de doença em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (Kaplan-Meier) (n=918)

Variável	Evolução de doença*		Tempo SLD Média (IC 95%)	Valor de p (log-rank)
	Não	Sim		
Abordagem axilar				
BLS	142 (21,5)	19 (7,3)	55,14 (52,14 – 58,14)	<0,001
LA	430 (65,3)	222 (85,7)	46,48 (44,60 – 48,35)	
BLS + LA	87 (13,2)	18 (6,9)	53,54 (49,47 – 57,62)	
Idade				
≥65 anos	96 (14,6)	25 (9,7)	48,82 (45,26 – 52,38)	0,150
<40 anos	94 (14,3)	47 (18,1)	46,18 (42,08 – 50,28)	
≥40 e <65 anos	469 (71,2)	187 (72,2)	49,01 (47,20 – 50,82)	
Raça/cor da pele				
Branco	229 (34,9)	84 (32,6)	48,58 (46,12 – 51,04)	0,341
Não branco	427 (65,1)	174 (67,4)	48,22 (46,25 – 50,19)	
Estado civil				
Com companheiro	262 (40,1)	108 (42,2)	48,06 (45,55 – 50,57)	0,394
Sem companheiro	391 (59,9)	148 (57,8)	49,54 (47,56 – 51,52)	
HAS				
Não	390 (59,2)	156 (60,2)	48,75 (46,74 – 50,76)	0,758
Sim	269 (40,8)	103 (39,8)	48,61 (46,25 – 50,96)	
Comorbidade (ICC)				
Não (score 0)	89 (13,5)	31 (12,0)	48,70 (44,66 – 52,74)	0,561
Sim (scores 1 e 2)	569 (86,5)	227 (88,0)	48,80 (47,14 – 50,47)	
Obesidade ao diagnóstico				
Não	420 (63,9)	163 (62,9)	49,21 (47,29 – 51,13)	0,551
Sim	237 (36,1)	96 (37,1)	48,48 (45,87 – 51,09)	
Tamanho do tumor (cT)				
T1 e T2	273 (41,4)	70 (27,0)	52,49 (50,10 – 54,88)	0,001
T3 e T4	386 (58,6)	189 (73,0)	46,90 (44,90 – 48,90)	
Status dos linfonodos (cN)				
N0	315 (47,8)	77 (29,7)	51,65 (49,58 – 53,72)	<0,001
N1 a NIII	344 (52,2)	182 (70,3)	46,05 (43,95 – 48,15)	
Estádio (clínico)				
Até IIA	172 (26,1)	36 (13,9)	52,34 (49,45 – 55,22)	0,001
≥IIB	487 (73,9)	223 (86,1)	47,61 (45,83 – 49,38)	
Grau				
I	46 (7,2)	06 (2,4)	56,32 (52,13 – 60,51)	<0,001
II	422 (66,4)	149 (59,6)	49,55 (47,70 – 51,41)	
III	168 (26,4)	95 (38,0)	44,22 (41,07 – 47,37)	
Tipo histológico				
CDI	605 (91,8)	236 (91,1)	49,07 (47,46 – 50,68)	0,656
Outros	54 (8,2)	23 (8,9)	45,81 (40,64 – 50,98)	
Subtipo molecular				
Luminal A	136 (21,3)	27 (10,8)	53,53 (50,93 – 56,13)	<0,001
Luminal B	347 (54,4)	132 (52,6)	48,72 (46,66 – 50,77)	
HER2 +	51 (8,0)	21 (8,4)	46,66 (41,50 – 51,83)	
Tripla-negativo	104 (16,3)	71 (28,3)	40,33 (36,15 – 44,51)	
Resposta à QTneo				
Total (T e N)	112 (17,0)	12 (4,6)	58,91 (56,18 – 61,64)	<0,001
Parcial (T ou N)	413 (62,7)	171 (66,0)	48,57 (46,63 – 50,50)	
Progressão (T ou N)	134 (20,3)	76 (29,3)	43,94 (40,20 – 47,14)	
Tratamento adjuvante				
Sim	652 (98,9)	237 (91,5)	49,97 (48,45 – 51,49)	<0,001
Não	7 (1,1)	22 (8,5)	15,34 (6,62 – 24,06)	

*Percentual na coluna; **Recidiva ou metástase; SLD=Sobrevida livre de doença; CDI=Carcinoma ductal infiltrante; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; ICC=Índice de comorbidade de Charlson; IC=Intervalo de confiança; Em negrito, estão marcadas as variáveis selecionadas para o modelo de regressão múltipla de Cox (p<0,20).

Ao avaliar o risco de evolução de doença, as mulheres que realizaram LA apresentaram um risco 2,79 vezes maior em comparação à BLS (HR=2,79 IC 95% 1,75-4,47; p<0,001) (tabela 6.14).

Para ajustar o efeito de possíveis variáveis de confundimento na associação entre abordagem cirúrgica axilar e SLD, foram selecionadas as variáveis com p<0,20 na análise de Kaplan-Meier. Portanto, foram testadas as seguintes variáveis no modelo de regressão múltipla de Cox: idade, tamanho do tumor (cT), *status* dos linfonodos axilares (cN), estágio clínico, grau histológico, subtipo molecular, resposta à QTneo e tratamento adjuvante (tabela 6.14).

Após ajuste por estágio clínico, resposta à QTneo e tratamento adjuvante, as mulheres submetidas à LA tiveram um risco 87% maior de evolução de doença, em relação àquelas submetidas apenas à BLS (HR=1,87 IC 95% 1,14-3,05; p<0,001) (tabela 6.14).

Tabela 6.14 – Fatores associados à sobrevida livre de doença (regressão univariada e múltipla de Cox) em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918)

Variável	Risco de evolução de doença* (Regressão univariada de Cox)		Risco de evolução de doença* (Regressão múltipla de Cox)	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Abordagem axilar				
BLS	Referência		Referência	
LA	2,79 (1,75 – 4,47)	<0,001	1,87 (1,14 – 3,05)	0,013
BLS + LA	1,40 (0,74 – 2,67)	0,302	1,07 (0,56 – 2,06)	0,833
Idade				
≥65 anos	Referência			
<40 anos	1,60 (0,98 – 2,60)	0,058	----	----
≥40 e <65 anos	1,29 (0,84 – 1,96)	0,232		
Tamanho do tumor (cT)				
T1 e T2	Referência			
T3 e T4	1,62 (1,23 – 2,13)	0,001	----	----
Status dos linfonodos (cN)				
N0	Referência			
N1 a NIII	1,80 (1,38 – 2,35)	<0,001	----	----
Estádio (clínico)				
Até IIA	Referência		Referência	
≥IIB	1,78 (1,25 – 2,54)	0,001	1,55 (1,06 – 2,27)	<0,001
Grau				
I	Referência			
II	2,49 (1,10 – 5,62)	0,029	----	----
III	3,81 (1,67 – 8,70)	0,001		
Subtipo molecular				
Luminal A	Referência			
Luminal B	1,86 (1,23 – 2,81)	0,003		
HER2 +	1,97 (1,12 – 3,49)	0,019	----	----
Triplo-negativo	3,51 (2,25 – 5,47)	0,001		
Resposta à QTneo				
Total (T e N)	Referência			
Parcial (T ou N)	3,33 (1,86 – 5,98)	<0,001	2,99 (1,65 – 5,42)	<0,001
Progressão (T ou N)	4,53 (2,46 – 8,33)	<0,001	4,45 (2,40 – 8,24)	<0,001
Tratamento adjuvante				
Sim	Referência		Referência	
Não	8,62 (5,54 – 13,41)	<0,001	9,04 (5,77 – 14,14)	<0,001

*Recidiva ou metástase; HR=Harzard ratio; IC=Intervalo de confiança.

O óbito ocorreu em 167 mulheres (18,2%), em sua maioria (98,2%), em decorrência do câncer. O tempo médio de SG foi de 63,1 meses (IC 95% 61,8-64,3), sendo maior entre as mulheres submetidas à BLS (67,34 meses) e menor nas submetidas à LA (61,42 meses) ($p < 0,001$) (tabela 6.15, figura 6.4).

Figura 6.4 – Tempo de sobrevida global, de acordo com a abordagem axilar

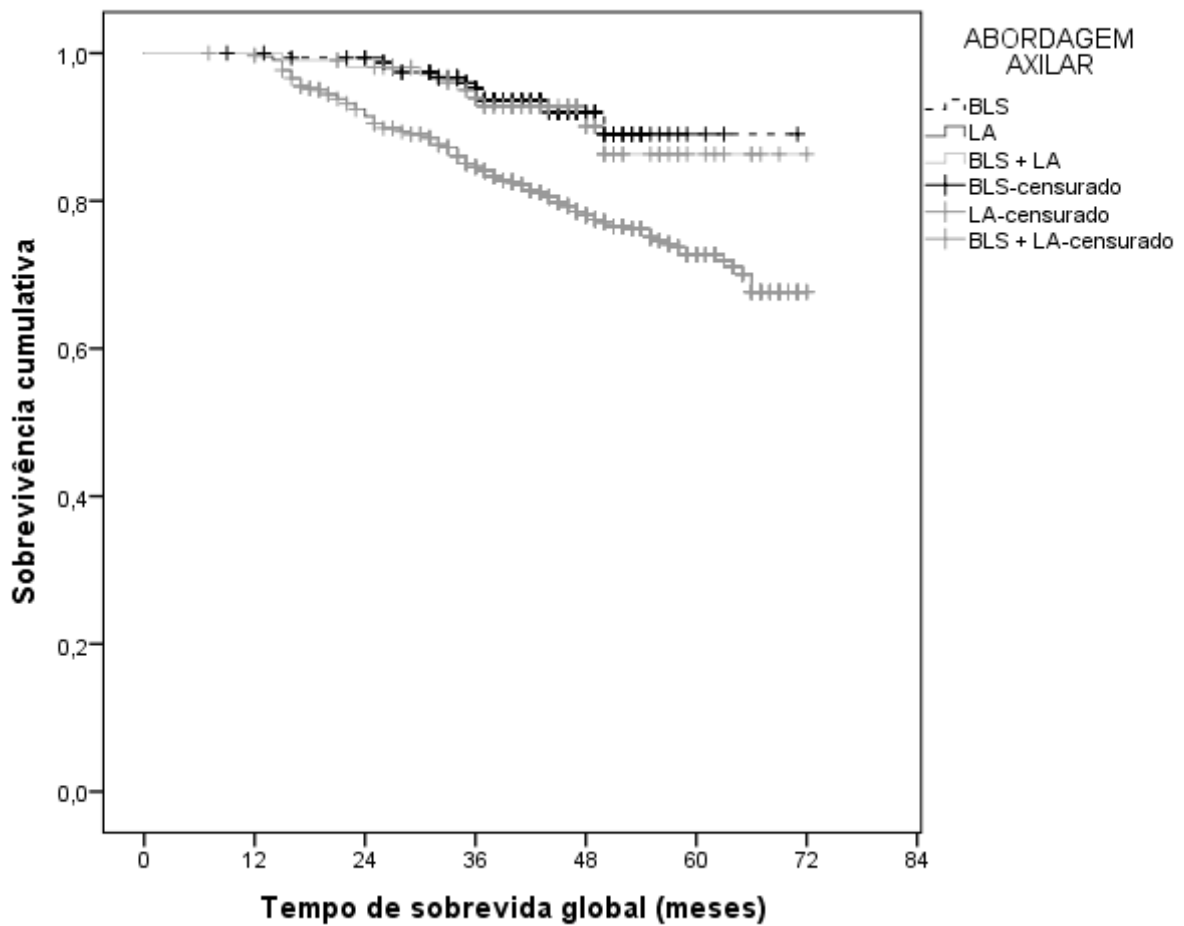


Tabela 6.15 – Tempo de sobrevida global em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (Kaplan-Meier) (n=918)

Variável	Óbito		Tempo SG Média (IC 95%)	Valor de p (log-rank)
	Sim	Não		
Abordagem axilar				
BLS	11 (6,6)	150 (20,0)	67,34 (65,23 – 69,53)	<0,001
LA	147 (88,0)	505 (67,2)	61,42 (59,91 – 62,92)	
BLS + LA	09 (5,4)	96 (12,8)	67,49 (64,59 – 70,39)	
Idade				
≥65 anos	17 (10,2)	104 (13,8)	63,74 (60,53 – 66,94)	0,746
<40 anos	27 (16,2)	114 (15,2)	61,73 (58,65 – 64,82)	
≥40 e <65 anos	123 (73,7)	533 (71,0)	63,02 (61,60 – 64,45)	
Raça/cor da pele				
Branco	58 (34,9)	255 (34,1)	62,40 (60,41 – 64,40)	0,843
Não branco	108 (65,1)	493 (65,9)	63,02 (61,49 – 64,56)	
Estado civil				
Com companheiro	62 (37,8)	308 (41,3)	63,59 (61,68 – 65,49)	0,578
Sem companheiro	102 (62,2)	437 (58,7)	62,78 (61,18 – 64,38)	
HAS				
Não	96 (57,5)	450 (59,9)	63,23 (61,65 – 64,81)	0,691
Sim	71 (42,5)	301 (40,1)	62,84 (60,92 – 64,75)	
Comorbidade (ICC)				
Não (score 0)	144 (86,7)	652 (86,9)	63,09 (61,78 – 64,40)	0,970
Sim (scores 1 e 2)	22 (13,3)	98 (13,1)	63,04 (59,65 – 66,43)	
Obesidade ao diagnóstico				
Não	103 (61,7)	480 (64,1)	63,33 (61,82 – 64,84)	0,443
Sim	64 (38,3)	269 (35,9)	61,93 (59,94 – 63,93)	
Tamanho do tumor (cT)				
T1 e T2	37 (22,2)	306 (40,7)	66,43 (64,73 – 68,14)	<0,001
T3 e T4	130 (77,8)	445 (59,3)	61,28 (59,67 – 62,90)	
Status dos linfonodos (cN)				
N0	48 (28,7)	344 (45,8)	64,68 (62,99 – 66,37)	0,001
N1 a NIII	119 (71,3)	407 (54,2)	61,47 (59,82 – 63,12)	
Estádio (clínico)				
Até IIA	19 (11,4)	189 (25,2)	66,22 (64,14 – 68,29)	0,001
≥IIB	148 (88,6)	562 (74,8)	62,06 (60,64 – 63,48)	
Grau				
I e II**	94 (58,8)	529 (72,9)	64,70 (63,34 – 66,06)	<0,001
III	66 (41,3)	197 (27,1)	59,22 (56,58 – 61,86)	
Tipo histológico				
CDI	149 (89,2)	692 (92,1)	63,34 (62,08 – 64,60)	0,241
Outros	18 (10,8)	59 (7,9)	58,57 (54,50 – 62,64)	
Subtipo molecular				
Luminal A	13 (7,9)	150 (20,7)	67,66 (65,90 – 69,41)	<0,001
Luminal B	73 (44,5)	406 (56,0)	64,46 (62,89 – 66,03)	
HER2 +	12 (7,3)	60 (8,3)	63,61 (59,83 – 67,39)	
Tripla-negativo	66 (40,2)	109 (15,0)	51,33 (47,68 – 54,98)	
Resposta à QTneo				
Total (T e N)	04 (2,4)	120 (16,0)	69,46 (67,97 – 70,95)	<0,001
Parcial (T ou N)	116 (69,5)	468 (62,3)	62,47 (60,94 – 64,04)	
Progressão (T ou N)	47 (28,1)	163 (21,7)	60,06 (61,84 – 64,28)	
Tratamento adjuvante				
Sim	21 (12,6)	08 (1,1)	30,01 (21,71 – 38,31)	<0,001
Não	146 (87,4)	743 (98,9)	64,06 (62,89 – 65,23)	

*Percentual na coluna; SG=Sobrevida global; CDI=Carcinoma ductal infiltrante; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; ICC=Índice de comorbidade de Charlson; IC=Intervalo de confiança; **As categorias I e II foram analisadas em conjunto, pois não teve evento no grau I; Em negrito, estão marcadas as variáveis selecionadas para o modelo de regressão múltipla de Cox (p<0,20).

Ao avaliar o risco de óbito, de acordo com a abordagem axilar, as mulheres que realizaram LA apresentaram um risco 2,87 vezes maior em comparação à BLS (HR=2,87 IC 95% 1,55-5,13; p<0,001) (tabela 6. 16).

Foram selecionadas as variáveis com p<0,20 na análise de Kaplan-Meier para a confecção da regressão múltipla de Cox, sendo testadas no modelo as seguintes variáveis: idade, tamanho do tumor (cT), *status* dos linfonodos axilares (cN), estágio clínico, grau histológico, subtipo molecular, resposta à QTneo e tratamento adjuvante (tabela 6. 16).

Após ajuste por estágio clínico, resposta à QTneo e tratamento adjuvante, a abordagem axilar (BLS x LA x BLS e LA) não foi associada à SG (tabela 6. 16).

Tabela 6.16 – Fatores associados à sobrevida global (regressão univariada e múltipla de Cox) em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante (n=918)

Variável	Risco de evolução de doença* (Regressão univariada de Cox)		Risco de evolução de doença* (Regressão múltipla de Cox)	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Abordagem axilar				
BLS	Referência		Referência	
LA	2,87 (1,55 – 5,13)	0,001	1,66 (0,87 – 3,17)	0,121
BLS + LA	1,14 (0,47 – 2,75)	0,770	0,75 (0,31 – 1,83)	0,531
Tamanho do tumor (cT)				
T1 e T2	Referência		----	----
T3 e T4	2,02 (1,40 – 2,92)	<0,001	----	----
Status dos linfonodos (cN)				
N0	Referência		----	----
N1 a NIII	1,76 (1,26 – 2,46)	0,001	----	----
Estádio (clínico)				
Até IIA	Referência		Referência	
≥ IIB	2,13 (1,32 – 3,44)	0,002	1,09 (1,02 – 2,84)	0,042
Grau				
I e II	Referência		----	----
III	1,86 (1,36 – 2,55)	<0,001	----	----
Subtipo molecular				
Luminal A	Referência		----	----
Luminal B	2,07 (1,14 – 3,73)	0,016	----	----
HER2 +	2,16 (0,99 – 4,75)	0,054	----	----
Triplo-negativo	6,98 (3,85 – 12,67)	<0,001	----	----
Resposta à QTneo				
Total (T e N)	Referência		----	----
Parcial (T ou N)	6,43 (2,37 – 17,44)	<0,001	5,81 (2,12 – 15,91)	0,001
Progressão (T ou N)	7,94 (2,86 – 22,03)	<0,001	7,34 (2,62 – 20,55)	<0,001
Tratamento adjuvante				
Sim	Referência		Referência	
Não	11,18 (7,04 – 17,74)	<0,001	10,99 (6,87 – 17,60)	<0,001

*Recidiva ou metástase; HR=Harzard ratio; IC=Intervalo de Confiança.

7- DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que a indicação da BLS não influencia o prognóstico das mulheres submetidas à QTNeo. Das 918 pacientes incluídas, a idade média foi de 51,6 anos, semelhante a outras séries de pacientes com câncer de mama que realizaram QTNeo (CAUDLE *et al.*, 2012a; ROSENBERGER *et al.*, 2019) e um pouco menor do que a média de idade do diagnóstico do câncer de mama na literatura, que é de 56 anos (INCA, 2019a; ROSENBERGER *et al.*, 2019). Isto poderia ser explicado pelo fato de os tumores mais agressivos ocorrerem em idades mais baixas e estarem associados a uma maior indicação de QTNeo (GNERLICH *et al.*, 2009).

A maior parte das mulheres apresentava cor da pele parda (47,7%), seguida da pele branca (34,1%) e negra (17,5%). Pode-se especular que o maior percentual de cor de pele parda pode refletir uma maior dificuldade de acesso com consequente diagnóstico tardio e estágio mais avançado. A relação entre as dificuldades de acesso e os piores resultados em saúde já está bem estabelecida de uma forma geral, e as neoplasias malignas da mama não parecem fugir à regra. As classes sociais menos favorecidas são prejudicadas, pois, na maioria das vezes, só têm o seu diagnóstico estabelecido em uma fase mais avançada da doença. Nos Estados Unidos, as mulheres negras apresentaram, por diversas décadas, uma sobrevida de cinco anos até 17% menor do que a verificada nas mulheres brancas. Mulheres com baixa condição socioeconômica têm menor acesso aos programas de prevenção ou rastreamento. Portanto, é plausível avaliar que a cor da pele não esteja associada, de uma forma geral, a estádios mais avançados do câncer da mama, sendo muito mais um indicador de acesso diferencial aos cuidados em saúde (BASSETT; KRIEGER, 1986; KARJALAINEN; PUKKALA, 1990). Cabe ressaltar que, neste estudo, a coleta desse dado é autorreferida, o que pode dificultar a caracterização dessa variável, levando-se em conta também a miscigenação existente na população brasileira.

O estadiamento clínico III correspondeu à maior parte pacientes (53,5%), sendo esse fato consistente com o período do estudo, em que as indicações para QTNeo estavam mais conectadas à menor operabilidade do tumor (tumores em estádios mais avançados). O CDI foi o mais frequente com 91,6% dos casos, o que é compatível com a incidência na literatura (CINTRA *et al.*, 2012).

Entre os subtipos moleculares, o luminal B correspondeu a 52,2% dos casos, seguido do triplo-negativo com 19,1%, luminal A com 17,8% e HER2 com 7,8%. No Brasil, o subtipo luminal B é o mais frequente, atingindo em algumas séries até 52,6% dos casos (CINTRA *et al.*, 2012). Porém, ocorrem diferentes incidências entre as cinco Regiões do país. Na Região

Sudeste, este corresponde a 39,5% dos casos (CARVALHO *et al.*, 2014), seguido do luminal A com 28,8%, do triplo-negativo com 14,0% e do HER2 com 7,9%.

Sobre os estádios mais avançados, em uma coorte de 601 pacientes, que teve como objetivo descrever o perfil IHC no câncer de mama, Cintra *et al.* (2012) observaram que, no estágio III, a maior parte das pacientes era do subtipo luminal B com 53,1% dos casos; e o triplo-negativo, em segundo, com 35,9% dos casos. O subtipo luminal A constitui um subtipo tumoral associado com menor agressividade, tumores em estágio mais iniciais e menor resposta à QTneo, assim como maiores taxas de falso-negativos na BLS, o que poderia explicar a menor frequência de sua indicação para QTNeo (CINTRA *et al.*, 2012; ENOKIDO *et al.*, 2016). Dessa forma, compreende-se que, na população do presente estudo, a incidência dos subtipos moleculares é influenciada pelos perfis de maior agressividade tumoral e consequentemente de maior indicação da QTNeo.

O tamanho clínico inicial do tumor (cT) esteve associado às indicações da abordagem axilar. Os tumores cT1/T2 tiveram maior indicação de BLS após a QTNEO, correspondendo a 62,4%. Entre as pacientes que realizaram LA, os tumores maiores (cT3/T4) corresponderam a 73,7% das indicações. O tamanho tumoral não é limitação para a indicação da BLS, porém, para tumores menores (cT1/T2) com axilas clinicamente negativas, as chances de achados negativos são maiores do que em tumores maiores. Em um estudo que avaliou tamanho do tumor, comprometimento axilar e sobrevida em 24.470 casos de câncer de mama, foi demonstrado que, para tumores maiores do que 5 cm, o comprometimento axilar ocorria em 70,0% dos casos e, de forma inversa, nos tumores menores do que 1 cm, o comprometimento axilar acontecia em 20,5% dos casos. Esses resultados foram obtidos sem a terapia neoadjuvante, mas servem para balizar as chances de encontrar comprometimento axilar pelo tamanho tumoral (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989). Em pacientes submetidas à QTneo, há um novo cenário em que a RPC pode ter esse papel norteador.

A avaliação clínica da axila (cN) também é utilizada para indicar a realização da BLS antes da quimioterapia, considerando que o estadiamento anatômico do câncer de mama é clínico (GIULIANO *et al.*, 2017). Em nosso estudo, essa avaliação foi feita antes da QTNeo e a ausência de comprometimento axilar clínico (cN0) foi observada em 65,8% das pacientes que tiveram indicação da BLS após a neoadjuvância. Nos casos em que as axilas são clinicamente negativas (cN0), elas permanecem assim na maioria das vezes após a QTNeo. Neste estudo, 62,0% das pacientes que foram classificadas como cN0 estavam sem comprometimento no histopatológico (ypN0), porém 38,0% apresentavam resultado positivo (ypN1). No estudo de Galimberti *et al.* (2016), em 249 pacientes consideradas como cN0

antes da QTNeo, 36,9% dos resultados anatomopatológicos foram positivos (ypN1) (GALIMBERTI *et al.*, 2016).

O presente estudo não incluiu a avaliação clínica das axilas após a QTNeo, o que limita nossa avaliação da acurácia para o exame, entretanto, a literatura mostra que é baixo. O estudo FNAC evidenciou que o VPN da avaliação clínica da axila após a QTNeo foi de 38%, assim como a taxa de falso-negativo foi de 82% e o VPP de 89%, demonstrando que a acurácia do exame físico das axilas após a QTNeo é de 45% (BOILEAU *et al.*, 2015).

Ainda, nas pacientes com indicação de BLS, as axilas foram classificadas como clinicamente positivas (cN1/2/3) em 34,2%. A anatomia patológica encontrou axilas ainda positivas na maior parte das pacientes (62,9%), porém 37,1% estavam negativas. A literatura demonstra que a conversão da axila positiva (cN1) para negativa (ypN0) é de 28% (CAUDLE *et al.*, 2018). Isto pode significar que, além da RPC na axila, pode ter ocorrido superestimação na avaliação clínica da axila neste estudo.

A RPC à QTNeo ocorreu em 13,5% das pacientes, de forma geral, no estudo (sem avaliar por subtipos moleculares) e corrobora os dados da literatura que demonstram uma taxa de resposta tumoral completa em torno de 13,9%. Nos estudos do NSABP B-18 e B-27, as taxas de RPC encontradas foram, respectivamente, de 13% e 10% (RASTOGI *et al.*, 2008). Em uma metanálise que comparou a resposta à QTNeo entre carcinomas ductais e lobulares, Petrelli e Barni (2013) encontraram a RPC em 16,7% para os ductais e 5,9% para os lobulares (PETRELLI; BARNI, 2013).

Apesar de ser uma interação complexa e ainda mal compreendida da terapia sistêmica com a biologia do tumor, a obtenção de RPC passou a ser considerada um fator de bom prognóstico, podendo ser usada como parâmetro substituto adequado para prever a sobrevida a longo prazo em pacientes após tratamento neoadjuvante. Por outro lado, quando a RPC não ocorre e permanece doença residual nos linfonodos axilares, outros tratamentos adjuvantes podem ser oferecidos, conforme demonstrado recentemente nos estudos CREATE-X e KATHERINE. O primeiro destes (CREATE-X) demonstrou que o uso da capecitabina adjuvante nas pacientes com TNBC e com doença residual após a QTNeo apresentou melhora da SG e SLD. Já o KATHERINE concluiu que, nas mulheres com câncer de mama HER2 positivo e tratadas com QTNeo mais terapia anti-HER2 e que não obtiveram RPC, a troca do trastuzumabe pelo T-DM1 na adjuvância resultou em uma SLD maior no grupo do T-DM1, com uma melhora absoluta de 11,3%, em um seguimento de três anos (MASUDA *et al.*, 2017; VON MINCKWITZ *et al.*, 2019).

A RPC ocorre com mais frequência para os subtipos luminal B/HER2 negativo, HER2 positivo e triplo-negativo, mas não para aqueles com tumores luminais B/HER2 positivos ou luminais A. Em nosso estudo, as menores taxas de RPC ocorreram no subtipo luminal A (4,2%). Apesar de os tumores luminais B não terem sido subdivididos em HER2 positivos ou negativos, estes apresentaram a taxa de resposta mais elevada (42,5%), seguidos do triplo-negativos (33,3%) e HER2 (20%), consistentes com a literatura (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012).

A mastectomia foi a cirurgia mais frequente, ocorrendo em 82,7% dos casos. Mesmo em pacientes que tiveram indicação de BLS, a mastectomia ocorreu em 53,0% dos casos. Isto é compatível com a taxa de RPC do estudo de 13,5% e de resposta parcial de 63,6%. A literatura demonstra que, apesar do aumento da RPC à QTNeo, isto não vem se traduzindo em um aumento de cirurgias conservadoras como se esperava (MOO *et al.*, 2018b). Enquanto, para alguns subtipos, observam-se taxas de RPC em torno de 30% a 40%, a taxa de redução das mastectomias de algumas séries encontra-se por volta de 17%. Tal fato pode ser explicado em parte pela presença de componentes inductais extensos, pela possibilidade de resultados estéticos ruins, pela experiência do cirurgião e pelo desejo das pacientes (FITZAL *et al.*, 2010; MOO *et al.*, 2018b).

No presente estudo, os fatores associados à realização da BLS no modelo ajustado demonstraram associação estatisticamente significativa para as características da doença mais avançada. Em comparação com estágio I, pacientes com estadiamento III tiveram 95% menos chances de realizarem a BLS independente da resposta à QTNeo, como demonstra o modelo de regressão múltipla. Da mesma forma, quanto pior a RPC, menor a chance de fazer BLS. Os casos que não apresentaram RPC à QTNeo tiveram 55% menor chance de realizar a BLS em relação às que tiveram RPC; e aquelas que fizeram mastectomia tiveram 90% menos chances de BLS em relação à cirurgia conservadora.

A maioria dos casos de BLS (53,8%) utilizou a dupla marcação com o radiofármaco Tecnécio (^{99m}Tc) e o corante azul patente V, porém não foram encontrados registros em prontuários da técnica utilizada na marcação do linfonodo sentinela em 39,1% dos casos. A dupla marcação foi incorporada à rotina do Serviço de Mastologia do INCA após a publicação dos resultados do estudo SENTINA em 2013; entretanto, a falta desse registro pode limitar alguns resultados. A mediana de linfonodos retirados nas 266 pacientes que realizaram a BLS foi de dois linfonodos, inferior ao preconizado pelos estudos SENTINA e ACOSOG Z1071 e dentro do estabelecido como seguro (falso-negativo menor do que 10%) pelo estudo SN-FNAC, que avaliou pacientes com axila comprovadamente positivas antes da QTNeo

(KUEHN *et al.*, 2013; BOUGHEY *et al.*, 2015; BOILEAU *et al.*, 2015). No estudo retrospectivo de Galimberti *et al.* (2016), foram avaliadas 396 pacientes com câncer de mama que apresentavam qualquer tamanho tumoral e com axilas cN0/1/2 e que foram submetidas à QTNeo em centros diferentes, a mediana foi de dois linfonodos sentinelas retirados (GALIMBERTI *et al.*, 2016). Esse achado é semelhante ao do nosso estudo e, por se tratar de uma série retrospectiva multicêntrica, talvez reflita melhor a prática diária na qual a identificação de três ou mais linfonodos sentinelas não é tarefa fácil para o cirurgião. A marcação de vários linfonodos sentinelas nem sempre ocorre, mesmo com uso da técnica recomendada de dupla marcação, assim como não é possível criar mais linfonodos sentinelas quando apenas um foi marcado. Retirar mais linfonodos de forma aleatória (*blind node sampling*) para aumentar o número de linfonodos não foi avaliado em qualquer um desses estudos e não é recomendado (BOILEAU *et al.*, 2015).

Neste estudo, o exame intraoperatório do linfonodo sentinela foi negativo em 74,1% dos casos, porém, posteriormente, no exame pela coloração HE, foram confirmados 67,3% dos casos como negativos. A avaliação intraoperatória do linfonodo sentinela após a QTNeo ainda é controversa em relação ao uso da técnica de impressão (*touch imprint*) e/ou uso da congelação (*frozen sections*). Em diversas séries publicadas, a acurácia da técnica do *imprint* variou entre 71% a 100%. Essa variação provavelmente ocorre pela existência de fibrose extensa e a presença de um infiltrado linfocitário importante, o que pode dificultar a transferência de células malignas do tecido para a lâmina utilizada para impressão (*imprint*), aumentando a taxa de falso-negativo (ELLIOT *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2018). Para reduzir a taxa de falso-negativo, os patologistas devem considerar o uso da congelação (*frozen sections*) além da impressão. No estudo de Moo *et al.* (2018a), a sensibilidade do exame de congelação foi de 93,8% (MOO *et al.*, 2018a). Em nosso estudo, não se avaliou a técnica intraoperatória utilizada, porém, na rotina institucional, ambas as técnicas são realizadas (impressão e congelação). É importante também citar que, nos casos de carcinoma lobular e do subtipo molecular luminal A, ocorre uma maior taxa de falso-negativo no exame intraoperatório do linfonodo sentinela (ELLIOT *et al.*, 2014; ENOKIDO *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2018).

A IHQ não foi utilizada para identificação de células tumorais isoladas e micrometástases no linfonodo sentinela, entretanto, dos três grandes estudos anteriormente citados (SENTINA, ACOSOG Z1071 e SN-FNAC), apenas o SN-FNAC utilizou a IHQ na avaliação do linfonodo sentinela, o que reduziu sua taxa de falso-negativo (BOILEAU *et al.*, 2015).

Em um estudo com 702 pacientes submetidas à BLS após QTneo, a taxa de falso-negativo como o uso da IHQ foi de 6,2% (MOO *et al.*, 2018a), inferior ao estudo SN-FNAC, que encontrou 8,4% com uso da IHQ e ao estudo ACOSOG Z071, que, ao reavaliar seus casos de linfonodos sentinelas negativos com IHQ, encontrou 17 casos adicionais positivos, sendo sete no esvaziamento axilar e dez no linfonodo sentinela, com uma taxa de falso-negativo reduzida de 10,8% para 8,7% (RUBIO, 2015).

A carga tumoral associada a um linfonodo sentinela positivo após a QTNeo é muito mais alta quando comparada com o linfonodo sentinela no cenário sem neoadjuvância. No estudo de Moo *et al.* (2018a), as pacientes com células tumorais isoladas e micrometástases no linfonodo sentinela apresentaram, respectivamente, taxas de 17% e 64% de positividade para outros linfonodos axilares, o que é muito superior aos casos sem QTNeo. Ao se comparar a carga tumoral nas pacientes com micrometástase no linfonodo sentinela (64%), esta é muito semelhante à carga tumoral das pacientes com macrometástase em pelo menos um linfonodo positivo (62%), o que reforça a necessidade de, na luz do conhecimento atual, realizar a LA nos casos de doença micrometastática no linfonodo sentinela (MOO *et al.*, 2018a). A realização da IHQ deverá ser incorporada na rotina do Serviço de Mastologia da nossa Instituição o mais breve possível.

A LA sem a realização de BLS ocorreu em 757 pacientes, com a mediana de 14 linfonodos retirados. Encontraram-se 41,7% de axilas negativas na LA que poderiam ter sido evitadas. Ao se considerar o total de casos em que se realizou BLS e LA (n=918), verificaram-se 47,7% de axilas negativas (incluindo os casos de BLS negativa) e 52,3% de axilas positivas no laudo histopatológico final (por coloração HE), com uma mediana de três linfonodos positivos para os casos positivos. A avaliação da axila após a QTNeo pode ser tecnicamente difícil. O estudo SN-FNAC apresentou uma acurácia de 45% para o exame clínico e de 62% para a avaliação por ultrassonografia axilar (BOILEAU *et al.*, 2015). Considerando que a avaliação histopatológica dos linfonodos axilares corresponde ao padrão-ouro em relação a outros métodos de avaliação do comprometimento axilar e tendo a BLS uma acurácia de 95%, aumentar as indicações da BLS, particularmente para os tumores menores (cT1/cT2) e com axila clinicamente negativa (cN0), poderia reduzir ainda mais a LA desnecessária (TADROS *et al.*, 2017).

Neste estudo, a acurácia da BLS pode ser avaliada em 99 pacientes que realizaram os dois procedimentos (BLS e LA). Em 79 dos casos, a BLS foi positiva e, em 20 casos, negativa. Dos casos negativos na BLS, foram encontrados dois casos positivos na LA (10%), levando a uma taxa de falso-negativo de 2,5%, muito inferior a maioria dos estudos, o que

pode ser explicado em parte pelo viés de seleção das pacientes. Dessas pacientes, 3% eram estágio I, 77% estágio II e 20% estágio III. A sensibilidade da BLS foi de 93,3%, a especificidade de 32,1%, o VPP foi de 51,9% e o VPN de 90,0%. Apesar da alta sensibilidade, o VPP foi bem inferior ao estudo FNAC (de 100%) e o VPN foi semelhante ao FNAC (BOILEAU *et al.*, 2015). A concordância simples foi de 59,6%, o que pode ser considerado uma concordância forte. Entre os fatores associados à concordância na regressão logística univariada, apenas o tamanho do tumor (cT) se mostrou estatisticamente significativo.

Na análise de sobrevida com mediana de seguimento de 44 meses, 259 pacientes apresentaram evolução de doença, o que corresponde a 28,2% da população total do estudo (não avaliado por subtipo molecular). O tempo médio de SLD foi de 48,9 meses, sendo que os casos com axila positiva após a QTNeo tiveram maior frequência em relação àquelas com axila negativa (70,7% vs 29,3%). Esse dado corrobora estudos que demonstraram que a presença de doença residual em linfonodos axilares apresenta pior SLD, reforçando que a RPC em axila é um importante preditor de prognóstico (KOZAK *et al.*, 2018). No modelo de regressão múltipla de Cox, os fatores associados à SLD demonstram que, após retirados os efeitos do estadiamento, da resposta à QTNeo e do tratamento adjuvante, as pacientes submetidas à LA tiveram mais chances de evolução da doença (local ou a distância) do que quem realizou BLS. Isto não significa que a LA aumenta a chance de progressão da doença e deve estar relacionada com a presença de comprometimento axilar após a QTNeo (ycN1). Como o estudo não avaliou o exame físico após a QTNeo, essa associação deve ter ocorrido por um viés de confusão. O modelo também demonstra com significância estatística que a ausência de RPC após a QTNeo e a não realização de tratamento adjuvante estão relacionadas com aumento de risco de evolução da doença, semelhante à literatura (RASTOGI *et al.*, 2008; BOUGHEY *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2017; FAYANJU *et al.*, 2018; KOZAK *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2019).

Em relação à SG, ocorreram 167 óbitos durante o seguimento, o que corresponde a 18,2% da população do estudo, sendo que a maioria dos óbitos se deu por causa do câncer (98,2%), também semelhante a outras séries de pacientes iguais (GALIMBERTI *et al.*, 2016; SPRING *et al.*, 2017). O tempo médio de SG foi de 63,1 meses, sendo maior nas mulheres submetidas à BLS do que LA (67,3 meses x 61,4 meses). Após o ajuste do modelo de regressão, no qual é retirado o efeito do estadiamento clínico, da resposta à QTNeo e do tratamento adjuvante, observa-se que o tipo de abordagem axilar não foi associado à SG; ou seja, realizar a BLS e/ou LA não influenciou o risco de óbito nessa população. A RPC, a ausência de tratamento adjuvante e o estadiamento clínico foram os fatores que apresentaram

significância estatística na SG. Ao se comparar com resultados do estudo NSABP B-18, este demonstrou que o único fator capaz de prever o aumento de SG foi a RPC (77 x 87% em 5 anos) independentemente do tamanho tumoral, do comprometimento axilar ou da idade, não tendo avaliado o uso de terapia adjuvante (BOILEAU *et al.*, 2015).

Este estudo apresenta algumas limitações que podem comprometer a sua validade interna, entre elas, o delineamento observacional, com coleta de dados retrospectiva. Entre os possíveis vieses, destacam-se as baixas magnitudes de efeito obtidas em algumas medidas de associação. Essas associações, embora estatisticamente significantes, podem ter sido obtidas por erros e não representam alterações na prática clínica e, por isso, devem ser interpretadas com cautela (GRIMES; SCHULZ, 2012). Além disso, o fato de os dados terem sido obtidos por busca ativa em prontuários médicos pode ter introduzido um viés de classificação. Da mesma forma que a ausência de algumas variáveis clínicas, como o exame físico realizado após a QTNeo, que poderia servir para ajustar as variáveis de confundimento e não foi coletado. A não realização da IHC nos linfonodos sentinelas após a QTNeo também poderia fornecer informações mais precisas da existência de doença residual axilar, entretanto, no período em que as pacientes foram incluídas no estudo, esse exame não era rotina institucional. Esse período compreendido entre 2013 e 2015 foi escolhido por ter sido o início da mudança da rotina institucional em relação ao olhar sobre a QTNeo e suas novas possibilidades, apresentadas pelos resultados de grandes estudos nesse período. Até 2012, essa mesma rotina institucional indicava o tratamento sistêmico antes da cirurgia apenas para as pacientes consideradas inoperáveis, tendo como indicação cirúrgica posterior sempre a cirurgia radical, independente da resposta ao tratamento. Em outras palavras, indicar QTNeo para câncer de mama era “condenar” a paciente a uma mastectomia com esvaziamento axilar, assim como a todas as consequências relacionadas.

Em tempos de redução da agressão cirúrgica para muitos casos de câncer de mama (quando menos é mais), a QTNeo vem se mostrando uma promissora estratégia nesse sentido. Indicar, para muitos casos, a BLS após a QTNeo, sem influenciar o prognóstico dessas pacientes e evitar a morbidade do esvaziamento axilar colaboram para a melhora da rotina do Serviço de Mastologia do INCA.

A potencialidade deste estudo está no grande número de mulheres avaliadas com características homogêneas e em apresentar resultados seguros para realizar a BLS após a QTNeo, reduzindo a letalidade e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

8- CONCLUSÃO

Após a QTneo, 266 (29%) das mulheres foram submetidas à BLS no tratamento cirúrgico do câncer de mama. Tiveram menor chance de realização de BLS aquelas com estágio clínico mais avançado, com pior RPC à QTneo e submetidas à mastectomia.

Entre as mulheres que realizaram BLS, 37,2% foram também submetidas à LA. Ao avaliar a validade da BLS na predição do *status* axilar, foi observada proporção de falso-negativo de 2,5%, concordância simples de 59,6%, sensibilidade de 93,3%, especificidade de 32,1%, VPP de 51,9% e VPN de 90,0%.

O tempo médio de SLD foi de 48,9 meses, sendo observada incidência de evolução de doença em 28,2% das mulheres. Após ajuste, as mulheres submetidas à LA tiveram um risco 87% maior de evolução de doença, em relação àquelas submetidas apenas à BLS.

O óbito ocorreu em 167 mulheres (18,2%), com tempo médio de SG de 63,1 meses. Após ajuste, a abordagem cirúrgica axilar (BLS ou LA) não influenciou a evolução à óbito na nossa população.

REFERÊNCIAS

AHMED, M. I.; Lennard, T. W. J. Breast cancer: Role of neoadjuvant therapy. **International Journal of Surgery**, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 416–420, 2009.

ALLEN, N. E. *et al.* Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women. **JNCI Journal of The National Cancer Institute**, [S.l.], v. 101, n. 5, p. 296-305, 24 fev. 2009.

AMARAL, P. *et al.* Body fat and poor diet in breast cancer women. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 25, n. 3, p.456-61. May-Jun. 2010.

AMIN, Mahul B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **Ca: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 67, n. 2, p. 93-99, 17 jan. 2017.

ANDERS, C. K. *et al.* The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. **Cancer**, New York, v. 117, n. 8, p. 1602-1611, Apr. 2011.

ASARE, E. A. *et al.* Setting the “stage” for Surgical Oncology fellows: Pierre Denoix and TNM staging. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 119, p. 823-823, 2019.

ASSELAIN, B. *et al.* Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. **Lancet Oncology**, London, v. 19, n. 1, p. 27–39, 2018.

BASSETT, M. T.; KRIEGER, N. Social class and black-white differences in breast cancer survival. **American Journal of Public Health**, [S.l.], v. 76, n. 12, p.1400-1403, dez. 1986.

BEAR, H. Primary chemotherapy for operable breast cancer: the NSABP experience. **Breast Cancer Research**, London, v. 7, Supp. 1, may 2005. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/bcr1221>. Access in: 12 nov. 2019.

BERRINO, F.; MICHELI, A.; BELLATI, M. C. Epidemiologia Analítica. *In*: VERONESSI, U. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 24-43.

BI, Z. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. **Breast Cancer**, Tokio, v. 26, n. 3, p. 373-377, may. 2019.

BLACKWELL, Kimberly L. *et al.* Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination with Trastuzumab in Women with ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 7, p.1124-1130, 1 mar. 2010.

BOILEAU, Jean-Francois *et al.* Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN-FNAC Study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 3, p.258-264, 20 jan. 2015.

BOUGHEY, Judy C. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer. **Jama**, Chicago, v. 310, n. 14, p.1455-1465, 9 out. 2013.

BOUGHEY, Judy C. *et al.* Factors Affecting Sentinel Lymph Node Identification Rate After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients Enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). **Annals of Surgery**, Philadelphia, PA, v. 261, n. 3, p. 547-552, 2015.

BOYD, Norman F. *et al.* Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 356, n. 3, p. 227-236, 18 jan. 2007.

BRAY, F. *et al.* Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **Lancet Oncology**, London, v. 13, n. 8, p.790-801, ago. 2012.

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**, New York, v. 68, n. 6, p.394-424, 12 set. 2018.

BUITRAGO, F. *et al.* Fatores prognósticos em câncer de mama. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Brasília, v. 22, Sup 1, p. 69-S82, 2011.

BUSTREO, S. *et al.* Optimal Ki-67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 157, n. 2, p. 363–371, 2016.

CABANAS, Ramon M. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, [S.l.], v. 39, n. 2, p. 456-466, fev. 1977.

CAIN, H. *et al.* Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. **Clinical Oncology: a Journal of the Royal College of Radiologist**, [London, UK], v. 29, n. 10, p. 642–652, 2017.

CARTER, S. *et al.* Debating the Optimal Approach to Nodal Management After Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. **ASCO Educational Book**, [S.l.], v. 39, p. 42-48, 2019.

CARVALHO, Filomena M. *et al.* Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. **BMC Women's Health**, [London], v. 14, n. 1, p.1-8, 29 ago. 2014.

CARVALHO, S. T. *et al.* Evaluation of prognostic factors in stage IIA breast tumors and their correlation with mortality risk. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 607-612, abr. 2011.

CARTER, Christine L.; ALLEN, Carol; HENSON, Donald E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, [S.l.], v. 63, n. 1, p.181-187, 1 jan. 1989.

CAUDLE, Abigail S. *et al.* Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. **Breast Cancer Research**, London, v. 14, n. 3, R83, p. 1-10, 23 maio 2012a.

CAUDLE, Abigail S. *et al.* American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 19, n. 10, p. 3144-3151, 31 jul. 2012b.

CAUDLE, Abigail S. *et al.* Feasibility of fine- needle aspiration for assessing responses to chemotherapy in metastatic nodes marked with clips in breast cancer: A prospective registry study. **Cancer**, [S.l.], v. 125, n. 3, p.365-373, 25 out. 2018.

CHAN, Hei J.; PETROSSIAN, K.; CHEN, S. Structural and functional characterization of aromatase, estrogen receptor, and their genes in endocrine-responsive and resistant breast cancer cells. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [S.l.], v. 161, p. 73-83, jul. 2016.

CHARLSON, M. *et al.* Validation of a combined comorbidity index. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S.l.], v. 47, n. 11, p.1245-1251, nov. 1994.

CHAWLA, A.; HUNT, K. K.; MITTENDORF, E. A. Surgical considerations in patients receiving neoadjuvant systemic therapy. **Future Oncol**, London, v. 8, n. 3, p. 239-250, 2012.

CHEN Y, T. W.; SEMENCIW, R.; MAO, Y. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, PA, v. 8, n. 10, p. 855-861, Oct. 1999.

CINTRA, J. R. D. *et al.* Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 2, p.178-187, mar. 2012.

CLASSE, J. *et al.* Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 173, n. 2, p.343-352, 20 out. 2018.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS. ALCOHOL, TOBACCO AND BREAST CANCER (org). Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v. 87, p. 1234–1245, 2002.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER (org.). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. **Lancet**, London, v. 394, n. 10204, p.1159-1168, set. 2019.

CORTAZAR, P. *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet**, London, v. 384, p. 164-72, 2014.

DAGNONI, C. *et al.* Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p.158-163, dez. 2016.

DAVIES, C. *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen patient-level metanalysis of randomized trials. **Lancet**, London, v. 378, p. 771-784, 2011.

DEMICHELE, A.; YEE, D.; ESSERMAN, L. Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 377, n. 23, p. 2287-2289, 7 dez. 2017.

DERKS, M. G. M.; VAN DE VELDE, C. J. H. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. **Lancet Oncology**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 2–3, 2018.

DONKER, M. *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. **Lancet Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 12, p.1303-1310, nov. 2014.

EDGE, Stephen B.; COMPTON, Carolyn C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 17, n. 6, p.1471-1474, 24 fev. 2010.

EISENBERG, A. L. A. **Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996.** 2004. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

ELLIOTT, Robin M. *et al.* Touch Preparations for the Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Therapy Have High False-Negative Rates in Patients with

Breast Cancer. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.l.], v. 138, n. 6, p.814-818, jun. 2014.

ENOKIDO, K. *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, [S.l.], v. 16, n. 4, p.299-304, ago. 2016.

ERDAHL, L. M.; BOUGHEY, J. C. Use of sentinel lymph node biopsy to select patients for local-regional therapy after neoadjuvant chemotherapy. **Current Breast Cancer Reports**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 10–16, 2014.

FAYANJU, Oluwadamilola M. *et al.* The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT). **Annals of Surgery**, Philadelphia, PA, v. 268, n. 4, p.591-601, out. 2018.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v. 144, n. 8, p.1941-1953, 6 dec. 2018.

FLETCHER, Suzanne W.; ELMORE, Joann G. Mammographic Screening for Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 348, n. 17, p.1672-1680, 24 abr. 2003.

FOCKE, C. M. *et al.* Interlaboratory variability of Ki-67 staining in breast cancer. **European Journal of Cancer**, [S.l.], v. 84, p. 219–227, oct. 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: use as an Endpoint to Support Accelerated Approval**. New Hampshire: FDA, 2014. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf>. Access in: 15 nov. 2019.

FREITAS-JÚNIOR, R. *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, n. 7, p. 731-7, July 2012.

FREITAS JÚNIOR, R. *et al.* Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, São Paulo, v. 44, n. 5, p.435-443, out. 2017.

FITZAL, F. *et al.* Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 127, n. 1, p.121-128, 17 set. 2010.

FU, J. F. *et al.* Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. **PLoS ONE**, San Francisco, CA, v. 9, n. 9, p. 1-9, 2014.

GALIMBERTI, V. *et al.* 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. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 42, n. 3, p.361-368, mar. 2016.

GALIMBERTI, V. *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. **Lancet Oncology**, [S.l.], v. 19, n. 10, p.1385-1393, out. 2018.

GALLARDO, A.; PAOLA, B. G. Inverse relationship between Ki-67 and survival in early luminal breast cancer: confirmation in a multivariate analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 167, n. 1, p. 31-37, 2017.

GNERLICH, Jennifer L. *et al.* Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. **Journal of the American College of Surgeons**, [S.l.], v. 208, n. 3, p.341-347, mar. 2009.

GIULIANO, Armando E. *et al.* Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection with or Without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases. **Transactions of The Meeting of The American Surgical Association**, [S.l.], v. 128, p.12-21, 2010.

GIULIANO, Armando E. *et al.* Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **Ca: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 67, n. 4, p. 290-303, 14 mar. 2017.

GIULIANO, Armando E. *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. **Jama**, Chicago, v. 318, n. 10, p.918-928, 12 set. 2017.

GOLDHIRSCH, A. *et al.* **Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer.** Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.

GONZAGA, C. M. *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: Ecological time-series study. **Breast**, [S.l.], v. 23, n. 2, p.180-187, abr. 2014.

GOYAL, A. M. I. T. *et al.* Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 99, n. 2, p.203-208, 16 mar. 2006.

GUARNERI, V. *et al.* A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. **Annals of Oncology**, [S.l.], v. 20, n. 7, p.1193-1198, 16 fev. 2009.

HAMAJIMA, N. *et al.* Alcohol, tobacco and breast cancer collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v. 87, p. 1234–1245, 2002.

HARLOW, S. P. *et al.* Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. **Annals of Surgery**, Philadelphia, PA, v. 241, n. 1, p. 48-54, 2005.

HEIFE, M. M. *et al.* Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. **Breast Cancer Research**, London, v. 15, n. 4, R68, 2013.

HENDERSON, Brian E. *et al.* Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? **Cancer**, [S.l.], v. 56, n. 5, p.1206-1208, 1 set. 1985.

HOWLADER, N. *et al.* (eds). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016**. Bethesda: National Cancer Institute, 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Access in: 12 nov. 2019. Updated April 9, 2020 (Revision History).

HUO, C. W. *et al.* Mammographic density: a review on the current understanding of its association with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 144, n. 3, p. 479-502, 11 mar. 2014.

HUVOS, A. G. *et al.* Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Annals of Surgery**, Philadelphia, PA, v. 173, p. 44-6, 1971.

IBRAHIM, A.; SALEM, M. A.; HASSAN, R. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. **Gulf Journal Oncology**, Cairo, v. 1, n. 15, p. 76-83, Jan. 2014.

INIC, Z. *et al.* Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. **Clinical Medicine Insights. Oncology**, [Auckland, New Zealand], v. 8, p. 107-11, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos Sistemas de Informação**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b.

JARDINES, L. *et al.* Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. *In*: PAZDUR, R. *et al.* **Cancer Management: a Multidisciplinary Approach**. 10th. ed. London: CPM Medica, 2008. Chapter 8.

Ji, Li-Wei *et al.* Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk. **Medicine**, [S.l.], v. 98, n. 36, p e15719, set. 2019.

JONES, R. L. *et al.* Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 119, p. 315-29, 2010.

JONES, R. L. *et al.* The prognostic significance of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], p. 53–68, 2009.

JUN, H. *et al.* Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v.176, n. 3, p. 591-596. Aug, 2019.

LI, Junjie *et al.* Pathological complete response as a surrogate for relapse-free survival in patients with triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Oncotarget**, [S.l.], v. 8, n. 11, p.18399-18408, maio 2016.

KAMANGAR, F.; DORES, G.; ANDERSON, W. F. Patterns of cancer across continents: defining priorities to reduce mortality rates in different geographic regions of the world. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 24, n. 24, p. 2137-2150. 2006.

KARJALAINEN, S.; PUKKALA, E. Social class as a prognostic factor in breast cancer survival. **Cancer**, [S.l.], v. 66, n. 4, p.819-826, 15 ago. 1990.

KILLELEA, B. K. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. **Journal of the American College of Surgeons**, [S.l.], v. 220, n. 6, p. 1063-1069, 2015.

KIM Ki *et al.* Ki-67 as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. **Journal of Breast Cancer**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 40-46, 2014.

KIM, T.; GIULIANO, Armando E.; LYMAN, Gary H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. **Cancer**, [S.l.], v. 106, n. 1, p.4-16, 1 jan. 2006.

KLINKHAMMER-SCHALKE, E. C. I. M. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 139, n. 2, p. 539–552, 2013.

KRAG, David 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 Oncology**, London, v. 11, n. 10, p. 927-933, out. 2010.

KOZAK, Margaret M. *et al.* Outcomes Following Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Women Aged 40 Years and Younger: Impact of Pathologic Nodal Response. **Journal of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.l.], v. 16, n. 7, p. 845-850, jul. 2018.

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 Oncology**, London, v. 14, n. 7, p.609-618, jun. 2013.

LEE, Minna K. *et al.* Impact of the extent of pathologic complete response on outcomes after neoadjuvant chemotherapy. **Journal of Surgical Oncology**, [S.l.], v. 121, n. 2, p.210-215, 27 nov. 2019.

LIEDTKE, C. *et al.* Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 26, n. 8, p. 1275-1281. 2008.

LI, X. *et al.* Oncological outcome of complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. **World Journal of Surgical Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 1, p.1-8, 28 nov. 2017.

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**, New York, v. 23, n. 12, p.2694-2702, 20 abr. 2005.

MARINHO, V. F. Z. *et al.* Micrometastases de carcinoma da mama em linfonodos axilares: detecção por imuno-histoquímica versus hematoxilina e eosina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p. 127-32, 2004.

MASUDA, N. *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 376, n. 22, p.2147-2159, jun. 2017.

MAURI, D.; PAVLIDIS, N.; IOANNIDIS, J. P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.l.], v. 97, n. 3, p. 188–194, 2005.

MEROPOL, Neal J.; SCHULMAN, Kevin A. Cost of Cancer Care: Issues and Implications. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 25, n. 2, p.180-186, 10 jan. 2007.

MICHELS, Karin B. *et al.* Diet and breast cancer. **Cancer**, [S.l.], v. 109, n. 12, p.2712-2749, jun. 2007.

MOHAMMED, H. *et al.* Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. **Nature**, Basingstoke, v. 523, n. 7560, p.313-317, jul. 2015.

MOO, T. *et al.* Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 25, n. 6, p.1488-1494, 23 mar. 2018a.

MOO, T. *et al.* Overview of Breast Cancer Therapy. **Pet Clinics**, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 339-354, jul. 2018b.

MØRCH, Lina S. *et al.* Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 377, n. 23, p.2228-2239, 7 dez. 2017.

NISHIMURA, R.; OSAKO, T.; OKUMURA, Y. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [S.l.], v. 1, n. 5, p. 747–754, 2010.

ORGÉAS, Chantal C. *et al.* The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. **Breast Cancer Research**, London, v. 10, n. 6, dec. 2008.

PEROU, C. M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, Basingstoke, v. 406, n. 6797, p. 747-752, Aug. 2000.

PETRELLI, F.; BARNI, S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 142, n. 2, p.227-235, nov. 2013.

PRACELLA, D. *et al.* Are Breast Cancer Molecular Classes Predictive of Survival in Patients with Long Follow-Up? **Disease Markers**, [S.l.], v. 35, n. 6, p. 595–605, 2013.

RAMOS-NINO, Maria E. The Role of Chronic Inflammation in Obesity-Associated Cancers. **ISRN Oncology**, Cairo, v. 2013, p.1-25, 2013.

RASTOGI, P. *et al.* Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 26, n. 5, p. 778–785, 2008.

RECONDO Jr, G. Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. **World Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 5, n. 3, p.440-450, 2014.

REID, R.L. Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors and Those at High Risk for Breast Cancer. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, [S.l.], v. 61, n. 3, p. 480-487, may 2018.

ROCHA-BRISCHILIARI, S. C. *et al.* The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. **Plos One**, San Francisco, CA, v. 12, n. 1, e0168950, 3 jan. 2017.

ROLIM, C. Análise retrospectiva de resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante em neoplasia de mama e serviço dos SUS. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Belo Horizonte, v. 9, n. 32, p. 55–60, 2013.

ROSENBERG, L. *et al.* A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. **American Journal of Epidemiology**, [S.l.], v. 169, n. 4, p.473-479, 13 dec. 2008.

ROSENBERGER, L. H. *et al.* Axillary lymph node dissection in node-positive breast cancer: are ten nodes adequate and when is enough, enough? **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 179, n. 3, p.661-670, 18 nov. 2019

RUBIO, Isabel T. Sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant treatment in breast cancer: Any size matters? **World Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 6, n. 6, p.202-206, 2015.

SAW, S. *et al.* Patterns of relapse after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: implications for surveillance in clinical practice. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v. 177, n. 1, p. 197-206, 2019.

SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p.1285-1296, 2009.

SCHORR, M. C.; PEDRINI, J. L.; REGINATTO, A. G. Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 20–25, 2015.

SELLI, C.; SIMS, A. H. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, [S.l.], v. 13, p. 1–7, 2019.

SEOL, Hyesil *et al.* Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. **Modern Pathology**, [S.l.], v. 25, n. 7, p.938-948, 2 mar. 2012.

SHIELD, Kevin D.; SOERJOMATARAM, I.; REHM, J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S.l.], v. 40, n. 6, p.1166-1181, 30 abr. 2016.

SINGLETARY, Keith W.; GAPSTUR, Susan M. Alcohol and Breast Cancer. **Jama**, Chicago, v. 286, n. 17, p. 2143-2148, 7 nov. 2001.

SPRING, L. *et al.* Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women with Breast Cancer. **Journal of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.l.], v. 15, n. 10, p.1216-1223, out. 2017.

SOLIMAN, N. A.; YUSSIF, S. M. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. **Cancer Biology & Medicine**, [S.l.], v. 13, n. 4, p. 496-504, 2016.

SONNENBLICK, A. *et al.* Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? **Cancer Treatment Reviews**, [S.l.], v. 40, n. 9, p. 1089–1095, 2014.

SØRLIE, T. *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **PNAS**, [S.l.], v. 98, n. 19, p. 10869-10874, 2001.

SØRLIE, T. *et al.* Repeted observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 100, n. 14, p. 8418-8423, Jul 2003.

SPRING, L. *et al.* Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts improved survival in all major subtypes of breast cancer: systematic review and meta-analyses of over 18,000 patients. *In: AACR ANNUAL MEETING*, 17, April 16-20, 2016; New Orleans, LA, **Proceedings [...]**. New Orleans, LA: American Association Cancer Research, 2016. Abstract 1439.

SPRING, L. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, [S.l.], v. 15, n. 10, p. 1216–1223, 2017.

TADROS, Audree B. *et al.* Identification of Patients with Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. **Jama Surgery**, Chicago, v. 152, n. 7, p. 665-671, 1 jul. 2017.

TANEJA, P. *et al.* Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and Their Clinical Significance. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, [Auckland, New Zealand], v. 4, 15-34, 2010.

TAO, M. *et al.* Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Medicine**, [S.l.], v. 96, n. 51, p.e9384, dec. 2017.

TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. (ed.). **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs**. Lyon: IARC, 2003.

TRENTHAM-DIETZ A. *et al.* Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, UK, v. 11, n. 6, p. 533-542, 2000.

TURKOZ, F. P. *et al.* Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. **Breast**, Edinburgh, v. 22, n. 3, p. 344-350, Jun. 2013.

UNAR-MUNGUÍA, M. *et al.* Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: a Dose-Response Meta-Analysis. **Journal of Human Lactation**, [S.l.], v. 33, n. 2, p.422-434, 14 fev. 2017.

VERONESI, U. *et al.* A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 349, n. 6, p.546-553, 7 ago. 2003.

VERONESI, U. *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. **European Journal of Cancer**, [S.l.], v. 41, n. 2, p.231-237, jan. 2005.

VODUC, K. D. *et al.* Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 10, p. 1684-1691, Apr 2010.

VON MINCKWITZ, G. *et al.* Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, n. 15, p.1796-1804, 20 may 2012.

VON MINCKWITZ, G. *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 380, n. 7, p.617-628, 14 fev. 2019.

VUONG, D. *et al.* Molecular classification of breast cancer. **Virchows Arch**, Berlin, v. 465, n. 1, p. 1–14, 2014.

WEIGELT, B.; GEYER, F. C.; REIS-FILHO, J. S. Histological types of breast cancer: How special are they? **Molecular Oncology**, [S.l.], v. 4, n. 3, p.192-208, 18 abr. 2010.

WILLETT, W. C. *et al.* Epidemiologia e causas não genéticas do câncer de mama. *In*: HARRIS, J. *et al.* **Doenças da mama**. 2. ed. Rio de Janeiro. Medsi, 2002. p. 205-259.

WOLFF, Antonio C. *et al.* Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 31, n. 31, p.3997-4013, 1 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Observatory**. Geneva: WHO, 2018. Available from: who.int/gho/database/en/. Access in: 12 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mortality Database Health statistics and information systems**. Geneva: WHO, 2019. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/. Access in: 12 nov. 2019.

WU, S. *et al.* Intraoperative Touch Imprint Cytology in Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Initial Axillary Metastasis. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 25, n. 11, p.3150-3157, 6 ago. 2018.

YANG, X. R. *et al.* Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 103, n. 3, p. 250-263, Feb 2011.

YU, X. *et al.* Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Breast Cancer**, Tokio, v. 24, n. 5, p. 643-657, 10 jun. 2017.

YUAN, N. A. *et al.* Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients. **Molecular and Clinical Oncology**, London, UK, v. 2, n. 2, p. 245-251, Feb. 2014.

ZAHOR, S. *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: a Clinical Review and Update. **Journal of Breast Cancer**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 217-227, 2017.

ANEXOS

- 1. Instrumento de coleta de dados**
- 2. Aprovação CEP/INCA (CAAE: 06794512.3.00005274)**

Projeto: QT neo adjuvante (Dr Marcelo Bello) v05abril2017

Data da coleta em prontuário: ____/____/____

Responsável: _____

Critérios de inclusão

Qt neoadjuvante () sim () não

Critérios de exclusão

Câncer de mama bilateral	() não	() sim	Câncer de mama prévio	() não	() sim
Carcinoma inflamatório	() não	() sim	Rxt ou Hmt prévio a QT neo	() não	() sim
Gestante	() não	() sim	Tumores não epiteliais	() não	() sim
Estadio clínico IV	() não	() sim	Contraindic. clínica/cardio para cirurgia	() não	() sim

Paciente excluída do estudo?	() não	() sim	Observação: _____
------------------------------	---------	---------	-------------------

IDENTIFICAÇÃO (DADOS DA ABERTURA DE MATRICULA OU 1º RELATO EM PRONTUÁRIO)

Prontuário (PRONTUÁRIO) _____

Data matrícula (DATAMATR) ____/____/____

Data nascimento (DATANASCI) ____/____/____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casada (2) companheira (3) divorciada / separada (4) viúva (5) solteira (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo

(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Profissão anterior (PROFANT) _____

Profissão atual no diagnóstico (PROFATU) (1) aposentado () outra _____ (9) sem informação

Relato de consumo de álcool (ETILIS) (0) não (1) eventual (2) frequente (9) sem informação

Relato consumo de tabaco (TABACO) (0) não (1) eventual (2) frequente (9) sem informação

ESTADIAMENTO CLÍNICO (DADOS DA PRIMEIRA CONSULTA MÉDICA - TRIAGEM)

Tamanho do tumor (CLINTAM)	(1) T0 (sem tumor)	(5) T3 (> 5,0 cm)
	(2) Tis (<i>in situ</i>)	(6) T4 (extensão torácica/pele)
	(3) T1 (< 2,0 cm)	(6.1) T4a (parede torácica)
	(3.1) T1a (>1mm e = 5mm)	(6.2) T4b (pele)
	(3.2) T1b (>5mm e =10mm)	(6.3) T4c (ambos)
	(3.3) T1c (>10mm e = 20mm)	(6.4) T4d (carcinoma inflamatório)
(4) T2 (> 2,0 e < 5,0 cm)	(9) sem informação	

Status dos linfonodos (CLINLFN)	(1) N0 (ausência de metástases)
	(2) N1 (meta axilar, homo , móvel)
	(3) N2 (meta axilar homo, fixa ou mamária interna, homo)
	(4) N3 (infraclavicular homo ou mamária interna homo e axilar homo ou supraclavicular homo)
	(9) sem informação

Metástase (CLINMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) Local (METALOC) _____

Estadiamento Clínico (CLINEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) III C (8) IV (9) sem informação

PRESENÇA DE COMORBIDADES (DESCRITAS EM PRONTUÁRIO ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

COMORBIDADE	SIGLA	NÃO (0)	SIM (1)
Hipertensão arterial	HAS		
Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos)	IAM		
Doença coronariana	CORONARIA		
Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais).	VASCULAR		
Doença cerebrovascular	CEREBRO		
Demência	DEMENCIA		
Doença Pulmonar Crônica (DPOC)	DPOC		
Doença do tecido conjuntivo	TEC CONJ		
Úlcera péptica	ULCERA		
Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica).	HEPATOLEVE		
Diabetes mellitus sem evidência de complicações	DM		
Hemiplegia ou paraplegia	HEMIPLE		
Doença renal moderada ou severa	RENAL		
Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia).	DMCOMPLIC		
Leucemia (aguda ou crônica)	LEUCEMIA		
Linfoma	LINFOMA		
Doença hepática moderada ou severa	HEPATOMODE		
Tumor sólido com metástase	TUMETAS		

EXAME LABORATORIAL PRE TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Data do exame: ____/____/____ **Neutrófilos:** _____ **Linfócitos:** _____ **Plaquetas:** _____ **Leucócitos:** _____

Hepatite HbcIgG (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizado **Data do exame:** ____/____/____

C (Elisa) (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizado **Data do exame:** ____/____/____

C (RIBA) (0) Negativo (1) Positivo (2) Inconclusivo (9) Não realizado **Data do exame:** ____/____/____

HIV (Elisa ou Western Blot) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado **Data do exame:** ____/____/____

DADOS DA PATOLOGIA (BIÓPSIA PRÉ-TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

Tipo histológico (TIPOHISTOL) (1) CDI (3) lobular in situ (5) medular (8) outros _____

(2) ductal in situ (4) lobular invasivo (6) inflamatório (9) sem informação

Grau histológico (HPTGRAU) (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (9) Sem informação

Receptor Estrogênio (RECEST) (0) Negativo (1) Positivo _____% (9) Sem informação

Receptor Progesterona (RECPRG) (0) Negativo (1) Positivo _____% (9) Sem informação

HER2 (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação

Ki-67 _____% (9) Sem informação

LINFONODO PRE QT NEO

PAAF Axila Homolateral: (0) Não realizado (1) Realizado Data: ____/____/____

Resultado: (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação

PAAF Supraclavicular Homolateral: (0) Não realizado (1) Realizado Data: ____/____/____

Resultado: (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação

BLS: (0) Não realizado (1) Realizado Data: ____/____/____

Técnica: (1) Azul patente (2) Tecnécio (3) Azul + Tecnécio

Nº de linfonodos sentinelas identificados: _____ **Nº de linfonodos retirados (HPT):** _____

BLS congelação (IMPRINT) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

BLS HE (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

TRATAMENTO NEO-ADJUVANTE**QT Primeiro esquema**

QT neo (NEOQT_1) (1) AC (2) Docetaxel/ TAXOL (3) Paclitaxel/ TXT (4) outros _____

Número de ciclos (NEOQTCICL_1) _____ **Data início (NEOQTINI_1)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_1)** ____/____/____

ESQUEMA NEO1: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 1: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Segundo esquema (0) Não se aplica

QT neo (NEOQT_2) (1) AC (2) Docetaxel/ TAXOL (3) Paclitaxel/ TXT (4) outros _____

Número de ciclos (NEOQTCICL_2) _____ **Data início (NEOQTINI_2)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_2)** ____/____/____

ESQUEMA NEO2: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 2: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Terceiro esquema (0) Não se aplica

QT neo (NEOQT_3) _____

Número de ciclos (NEOQTCICL_3) _____ **Data início (NEOQTINI_3)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_3)** ____/____/____

ESQUEMA NEO3: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 3: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

Herceptin

(0) Não (1) sim

Número de ciclos (HERCEPCICL) _____ **Data início (HERCEPTIN)** ____/____/____ **Data término (HERCEPTER)** ____/____/____

Radioterapia NEO (NEORXT) (0) Não (1) sim

Data início (NEORXTINI) ____/____/____ **Data término (NEORXTTER)** ____/____/____

Hormônioterapia NEO (NEOHMT) (0) Não (1) Arimidex (2) Tamoxifeno (9) Sem informação

Data início (NEOHMTINI) ____/____/____ **Data término (NEOHMTTER)** ____/____/____

DADOS CIRÚRGICOS

Altura (serviço de nutrição) (ALTURA) _____ Peso (serviço de nutrição) (PESO) _____

Data da cirurgia (DATACIRURG) ____/____/____ Lado da cirurgia (LADOCIRURG) (1) Direito (2) Esquerdo

Cirurgia realizada mama (TIPOCIRURG) (1) Halsted (2) MRM Madden (3) MRM Patey (4) Simples (5) Conservadora

BLS: (0) Não realizado (1) Realizado Data: ____/____/____

Técnica: (1) Azul patente (2) Tecnécio (3) Azul + Tecnécio

Nº de linfonodos sentinelas identificados: _____ Nº de linfonodos retirados (HPT): _____

BLS congelação (IMPRINT) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

BLS HE (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

Linfadenectomia axilar (0) Não realizado (1) Sim Data: ____/____/____

Nível (relato cirúrgico): (1) I (2) I e II (3) I, II e III (4) Amostragem (9) Sem informação

LAUDO HISTOPATOLÓGICO AXILA

BLS (0) Não realizado

Nº de linfonodos sentinelas identificados: _____ Nº de linfonodos retirados (HPT): _____

BLS congelação (IMPRINT) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

BLS HE (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

LA (0) Não realizado

Nº de linfonodos não sentinelas retirados (HPT): _____

LA congelação (IMPRINT) (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

LA HE (0) Negativo (1) Positivo (9) Não realizado

LAUDO HISTOPATOLÓGICO MAMATipo histológico (TIPOHISTOL) (1) CDI (3) lobular in situ (5) medular (8) outros _____
(2) ductal in situ (4) lobular invasivo (6) inflamatório (9) sem informação

Grau histológico (HPTGRAU) (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (9) Sem informação

Classificação T (HPTTUMO) (0) T0 (sem tumor) (2) T1 (< 2,0 cm) (4) T3 (> 5,0 cm) (9) TX/Sem informação
(1) Tis (in situ) (3) T2 (> 2,0 e < 5,0) (5) T4 (extensão torácica/pele)Classificação N (HPTLFN) (0) N0 (ausência de metástases) (2) N2 (meta axilar fixo) (9) NX/Sem informação
(1) N1 (meta axilar, homo, móvel) (3) N3 (meta cadeia mamária)

Classificação M (HPTMETA) (0) M0 (ausência de metástase) (1) M1 (presença de metástase) (9) MX/Sem informação

Estadiamento (HPTEST) (0) 0 (1) I (2) II A (3) II B (4) III (5) III B (6) IV

Receptor Estrogênio (RECEST) (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação _____%

Receptor Progesterona (RECPROG) (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação _____%

HER2 (0) Negativo (1) Positivo (9) Sem informação

Ki-67 (9) Sem informação _____%

RESPOSTA TUMORAL PÓS QT (conforme laudo histopatológico)

(1) Resposta completa: Ausência de tumor residual (nem sempre significa cura, uma vez que pode haver tumor indetectável)

(2) Resposta parcial: 30% ou 50% de redução do tumor, mas com evidência de algum tumor residual

(3) Doença estável: sem alteração (ou alteração mínima) no volume tumoral

(4) Doença em progressão: aumento do volume tumoral ou aparecimento de novos tumores secundários

(9) Não foi possível avaliar

TRATAMENTO ADJUVANTE (0) NÃO (1) SIM**QT esquema**

QT adj (QT_ADJ) _____

Número de ciclos (QT_ADJ_CICL) _____ Data início (QT_ADJ_INI) ____/____/____ Data término (QT_ADJ_TER) ____/____/____

Radioterapia ADJ (RXT_ADJ) (0) Não (1) sim

Data início (RXT_ADJ_INI) ____/____/____ Data término (RXT_ADJ_TER) ____/____/____

Hormônioterapia (HMT_ADJ) (0) Não (1) Arimidex (2) Tamoxifeno (9) Sem informação

Data início (HMT_ADJ_INI) ____/____/____ Data término (HMT_ADJ_TER) ____/____/____ Em curso: 999999

EVOLUÇÃO DE DOENÇA

Recidiva local (RECIDIVA)	(0) não	(1) sim	Data (RECIDT)	___/___/___
Ca de mama contra-lateral (CAMACT)	(0) não	(1) sim	Data (CAMADT)	___/___/___
Metástase Cutânea (METACUTAN)	(0) não	(1) sim	Data (METACUTDT)	___/___/___
Metástase FSC (METAFSC)	(0) não	(1) sim	Data (METAFSCAFDT)	___/___/___
Metástase Pulmão (METAPULM)	(0) não	(1) sim	Data (PULMDATA)	___/___/___
Metástase Osso (METAOSSO)	(0) não	(1) sim	Data (OSSODATA)	___/___/___
Metástase SNC (METASNC)	(0) não	(1) sim	Data (SNCDATA)	___/___/___
Metástase Fígado (METAFIG)	(0) não	(1) sim	Data (FIGDATA)	___/___/___
Outro local _____			Data (OUTDATA)	___/___/___
Síndrome de Compressão Medular (SCM)	(0) não	(1) sim	Data diagnóstico (SCMDATA)	___/___/___
Fratura Patológica (FRAT)	(0) não	(1) sim	Data diagnóstico (FRATDATA)	___/___/___

EVOLUÇÕES NO PRONTUÁRIO (OUTRAS INFORMAÇÕES)

Internações clínicas

Motivo: _____ data: ___/___/___

Motivo: _____ data: ___/___/___

Motivo: _____ data: ___/___/___

Motivo: _____ data: ___/___/___

Motivo: _____ data: ___/___/___

SEGUIMENTO

Óbito (ÓBITO) (0) não (1) sim

Motivo do óbito (MOTOBITO) (1) câncer avançado (2) Causas externas (3) outras doenças não relacionadas ao câncer

Data do óbito (OBITODATA) ___/___/___

Encaminhamento HC IV (HC4) (1) não (2) sim

Data do encaminhamento (HC4DATA) ___/___/___

Última consulta no HCIII (ULT_CONS_HC3) ___/___/___ Clínica: (1) Mastologia (2) Oncologia (3) Equipe multiprofissional

Observações



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDAS A CIRURGIA CONSERVADORA APÓS QUIMOTERAPIA NEO-ADJUVANTE

Pesquisador: Marcelo Adeodato Bello

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06794512.3.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 166.838

Data da Relatoria: 04/01/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional de coorte prospectiva em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas a quimioterapia neo-adjuvante no Hospital do Câncer III (HCIII/INCA).

As mulheres serão pré-selecionadas no período anterior a realização da quimioterapia neoadjuvante onde será avaliado os critérios de elegibilidade para esta pesquisa. As elegíveis serão convidadas a participar do estudo e para as recusas, será oferecido o tratamento conforme rotina institucional.

As mulheres participantes serão submetidas a avaliação do volume tumoral seguida de quimioterapia neoadjuvante conforme rotina institucional. Após o término da quimioterapia neoadjuvante serão avaliadas a ocorrência de resposta tumoral parcial ou total e a possibilidade de cirurgia conservadora. Será então aplicado o MDAPI e permanecerão no estudo aquelas com escore entre 0 a 2.

Todas as pacientes serão acompanhadas por um período de 5 anos.

Em cada consulta, será realizada a avaliação clínica de rotina. As perdas relacionadas a óbito por outras causas não relacionadas ao câncer e a ocorrência de outro tumor primário serão censuradas. As perdas não recuperáveis terão dados coletados do prontuário, considerando censura, a última data de avaliação na instituição. Os dados serão coletados através de análise de prontuários, entrevista, exame físico, coleta de sangue periférico e coleta de fragmento do tecido tumoral. Serão considerados os seguintes desfechos: Sobrevida livre de doença; Recidiva local; Sobrevida global; Qualidade de vida.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Serão coletadas as seguintes variáveis descritivas e independentes: Idade; Estado civil; Nível educacional; Ocupação; Cor da pele; Tabagismo; Etilismo; Classificação nutricional; Atividade Física; Estado de saúde; Quimioterapia neoadjuvante; Tratamento cirúrgico; Tratamento adjuvante; Localização do tumor; Tamanho do tumor; Estadiamento clínico; Estadiamento cirúrgico; "Status" do Linfonodo sentinela; níveis do esvaziamento axilar, número de linfonodos axilares retirados; morfologia dos linfonodos axilares antes e depois da quimioterapia avaliados pela ultrasonografia; citologia da punção por agulha fina do linfonodo axilar com critérios morfológicos de malignidade; Expressão de receptor hormonal de estrogênio e progesterona; Citoqueratinas; p53; Antígeno nuclear Ki67; Complicações do tratamento cirúrgico (Hematoma, Infecção do sítio cirúrgico, Seroma, Necrose tecidual, Linfedema); Variáveis moleculares (CYP2B6, CYP3A5, ABCB1, CBR3, GSTP1, CYP17 e CYP19, PTGS2, VEGF-a, VEGF-c, EGFR, HER2). O câncer, devido as transformações sociais e econômicas ocorridas nas últimas décadas, tornou-se um grave problema de saúde pública, causando importantes mudanças no perfil de morbi-mortalidade da população brasileira. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontam a ocorrência de aproximadamente 385 mil casos novos de câncer (excluindo os casos de pele não melanoma), sendo 257.870 casos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. Entre as mulheres, o câncer de mama será o mais incidente, com aproximadamente 53 mil novos casos. O problema do câncer de mama descobertos em estádios avançados, tornando o seu tratamento mais agressivo e diminuindo, portanto, a possibilidade de cura. Entre as diferentes estratégias terapêuticas empregadas para o controle do câncer de mama, encontra-se o tratamento sistêmico. O uso da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama operável vem sendo amplamente utilizado com o intuito de facilitar o tratamento cirúrgico conservador ou em criar condições para este, nas pacientes com indicação para mastectomias, além de permitir a avaliação "in vivo" da resposta tumoral a terapia sistêmica. Nas pacientes com tumores inoperáveis, o uso da quimioterapia neoadjuvante tem como um dos objetivos reduzir o volume tumoral e também criar condições de operabilidade para mastectomias ou cirurgia conservadoras. Entretanto, sabe-se que o risco de recidiva local pode ser bem superior em alguns casos onde o tratamento cirúrgico conservador possa ser realizado. Com o aumento da indicação de cirurgias conservadoras após a quimioterapia neoadjuvante, aumentou também o interesse na identificação apropriada das pacientes candidatas a preservação da mama agrava pelo momento em que esse diagnóstico é realizado, uma vez que grande parte poderão ser onde o controle local da doença não seja comprometido.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Neste sentido também, alguns estudos vem sendo realizados sobre qual a melhor abordagem cirurgica da axila para estas pacientes, avaliando a viabilidade da biopsia do linfonodo sentinela e seu significado nestas situações. Outro fator de relevância científica atual é a avaliação dos fatores associados ao prognóstico do câncer de mama. Estudos moleculares têm revelado diversos alvos de carcinogênese, incluindo oncogenes, genes supressores de tumor, genes envolvidos no reparo de DNA e na susceptibilidade à carcinogênese. Variações individuais na ativação ou detoxificação de carcinógenos exógenos, no metabolismo de hormônios e no reparo do DNA contribuem para diferentes perfis de susceptibilidade ao câncer. De forma semelhante, variações na sensibilidade aos fármacos antineoplásicos ou na capacidade de metabolização dos mesmos podem afetar a eficácia e a segurança de tratamentos quimioterápicos. Finalmente, outros processos fisiológicos como inflamação e angiogênese podem ainda contribuir para a variabilidade no risco de complicações associadas ao tratamento antineoplásico. Todos estes processos são mediados por genes polimórficos, cujas variações alélicas podem resultar em fenótipos distintos. A avaliação de correlação entre genótipo e fenótipo é essencial para o estabelecimento de uma terapêutica personalizada, baseada na caracterização de perfis genômicos individuais.

-Hipótese:

As mulheres submetidas a cirurgia conservadora após quimioterapia neo adjuvante tem sobrevida livre de doença e sobrevida global similar aqueles relatados na literatura, ao controlar pela idade e estadiamento clínico.

Critério de Inclusão:

- mulheres com tumores diagnosticados nos estádios IIB, IIIA, IIIB, IIIC;
- sem indicação de cirurgia primária e submetidas a quimioterapia neoadjuvante;
- com resposta tumoral parcial ou total;
- com possibilidade de cirurgia conservadora após avaliação clínica da mama por equipe de mastologistas em consulta de deliberação, conforme rotina institucional.

Critério de Exclusão:

- Carcinoma inflamatório de mama;
- pacientes submetidas a radioterapia neoadjuvante ou hormonioterapia neoadjuvante previamente a quimioterapia;
- multicentricidade;



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



- idade igual ou maior que 71 anos;
- mulheres com contra indicação clínica/cardiológica a cirurgia;
- câncer de mama bilateral;
- gestantes;
- tumores não epiteliais;
- mulheres com contra indicação para radioterapia adjuvante.

Para cálculo do tamanho amostral, foi considerado como desfecho principal, a sobrevida livre de doença. Estimando uma diferença de 15% entre os grupos expostos e não exposto, com poder de 80% e intervalo de confiança de 5%, será necessária a inclusão de 165 mulheres. Nesta instituição são matriculadas em média, 50 mulheres com indicação de tratamento neoadjuvante por mês. Considerando-se os critérios de exclusão adotados, estima-se a inclusão de cerca de 15 pacientes por mês no estudo. O período estimado para seleção e inclusão dos pacientes será de novembro de 2012 a dezembro de 2013.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal:

Avaliar a sobrevida livre de doença e sobrevida global de pacientes com câncer de mama sem indicação primária de cirurgia, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e tratadas com cirurgia conservadora da mama.

Objetivos Secundários:

- Analisar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global após 5 anos do início do tratamento oncológico em paciente com câncer de mama sem indicação primária de cirurgia e submetidas a quimioterapia neoadjuvante.
- Analisar a incidência de recidiva local e/ou regional após cirurgia conservadora em mulheres submetidas a quimioterapia neoadjuvante.
- Avaliar a validade da predição do ζ status axilar ζ através da biópsia do linfonodo sentinela nas pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neo-adjuvante.
- Avaliar a validade das características ultrasonográficas morfológicas para detecção de metastases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama.
- Avaliar a resposta terapêutica a quimioterapia neoadjuvante por meio da variação da morfologia dos linfonodos axilares obtido por ultrasonografia axilar.
- Avaliar a validade da punção por agulha fina guiada por ultrasonografia do linfonodo axilar na predição do status axilar, comparando com o linfonodo sentinela.
- Avaliar a associação entre a sobrevida livre de doença e sobrevida global, com as variáveis

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



sóciodemográficas,clínicas, moleculares, do tumor e do tratamento realizado.

- Avaliar as alterações da qualidade de vida nos diferentes momentos do tratamento oncológico e associação coma sobrevida livre de doença e sobrevida global em mulheres com câncer de mama localmente avançado submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As pacientes que preencherem os critérios de inclusão serão informadas sobre o objetivo do estudo e a não obrigatoriedade de participação. Na aceitação em participar, receberão um consentimento informado contendo todos os dados relevantes da pesquisa. As condutas propostas nos estudos fazem parte das rotinas institucionais e não oferecem risco adicionais as participantes, entretanto, na observação de qualquer complicação não prevista, um comitê de especialistas será consultado para avaliação e conduta individualizada.

Benefícios:

Os ganhos para o participante serão diretos e indiretos. Os benefícios indiretos referem-se a aquisição de conhecimentos e consequente aplicação destes nos futuros planejamentos terapêuticos de novos pacientes. Os benefícios diretos referem-se a possibilidade de tratamentos menos agressivos para as pacientes incluídas nos protocolos dos estudos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para desenvolvimento de políticas públicas em saúde,cujos resultados poderão contribuir no acompanhamento clínico dos pacientes.

A cirurgia conservadora envolve a retirada do tumor sem a retirada total da mama. Este tipo de cirurgia só poderá ser realizada após a quimioterapia neoadjuvante,quando ocorre uma diminuição no tamanho do tumor que possibilite a retirada deste com margem de segurança adequada do ponto de vista oncológico.O objetivo deste estudo é selecionar aquelas pacientes que podem ter sua mama preservada sem comprometer os resultados do tratamento. Entretanto o aumento desta indicação acarreta a necessidade de estabelecer critérios para identificar as pacientes que apresentam risco de recorrência local aumentado, com possível impacto na sobrevida global e que, portanto, poderiam não se beneficiar desta conduta. Da mesma forma, com o incremento das biópsias do linfonodo sentinela neste grupo de pacientes, faz-se necessário avaliar a sua validade no sentido de predizer o status axilar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto de pesquisa: adequado.
- TCLE: adequado.
- Folha de rosto: preenchida corretamente

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



- Formulário de submissão de estudo: preenchido corretamente
- currículos dos pesquisadores : contemplados

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96 e na Carta Circular CONEP 122/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 10 de Dezembro de 2012

Assinador por:

**Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br