

# Fatores preditivos de metástases axilares em pacientes com câncer de mama e biópsia de linfonodo sentinela positivo

## *Predictive factors of axillary metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy*

OLÍVIO FEITOSA COSTA NETO<sup>1</sup>; RAFAEL BUSTAMANTE CASTRO<sup>1</sup>; CIBELE VASCONCELOS OLIVEIRA<sup>1</sup>; THAIS VIEIRA NOGUEIRA FEITOSA<sup>1</sup>; JOSUALDO JUSTINO ALVES JÚNIOR<sup>1</sup>; FRANCISCO PIMENTEL CAVALCANTE<sup>1</sup>; MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA<sup>1</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar os fatores de risco para presença de doença metastática axilar não sentinela em pacientes com câncer de mama e biópsia do linfonodo sentinela positiva. **Métodos:** estudo transversal, retrospectivo, de mulheres com câncer mamário operadas no Instituto do Câncer do Ceará, entre os anos de 2002 e 2012 e submetidas à biópsia de linfonodo sentinela. **Resultados:** de 946 pacientes com câncer de mama, 331 foram submetidas à biópsia de linfonodo sentinela, que foi positiva em 83. Estas foram submetidas à linfadenectomia axilar e 39 (46%) apresentaram metástases em outros linfonodos axilares. As variáveis que foram significantes para doença axilar adicional foram Ki67>14 ( $p=0,043$ ), presença de invasão angioliinfática ( $p=0,01$ ) e tamanho tumoral ( $p=0,027$ ). Não foi observado associação com receptores de estrogênio, progesterona, grau tumoral e Her-2. **Discussão:** a presença de invasão angioliinfática e tamanho tumoral também já foram relacionados à metástase axilar adicional em outros estudos. Além destas variáveis observou-se o mesmo efeito preditivo quando avaliamos o Ki67. A validação destes resultados poderá permitir a customização do tratamento do câncer de mama, podendo reduzir sua morbidade. **Conclusão:** invasão angioliinfática, tamanho tumoral (T3/T4) e Ki67>14 foram fatores preditivos de acometimento de metástase axilar além do linfonodo sentinela.

**Descritores:** Neoplasias da Mama. Biópsia de Linfonodo Sentinela. Axila.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo mais frequente na população mundial e o mais comum entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no ano de 2014, houve 57.120 novos casos<sup>1</sup>. O tratamento moderno do câncer de mama iniciou nos primórdios do século passado com a cirurgia desenvolvida por Halsted e que consistia na remoção da mama, incluindo a retirada dos músculos peitorais maior e menor, e linfadenectomia axilar (LA). Contudo, a recorrências locais e à distância eram frequentes<sup>2</sup>.

A LA foi, tradicionalmente, o tratamento regional de escolha para o câncer de mama mesmo em axilas clinicamente negativas. O estadiamento axilar é essencial na escolha do tratamento adjuvante e no controle regional da doença, mas o edema e a disfunção articular ocasionados pelo tratamento podem comprometer a qualidade de vida da paciente<sup>3</sup>. Assim, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* iniciou em 1971 o estudo B-04 que tinha como objetivo determinar se cirurgias menos extensas seriam tão efetivas quanto a mastectomia radical. Não foi observado aumento de

sobrevida global com a dissecação axilar após longo seguimento<sup>4</sup>.

A hipótese do linfonodo sentinela (LS) surgiu com o intuito de estadiar a axila com menor morbidade, através da biópsia do linfonodo sentinela (BLS), o primeiro linfonodo a drenar a mama<sup>5,6</sup>. Novos estudos do *NSA-BP* como o B32 concluíram que a linfadenectomia axilar em pacientes com LS negativo não alterou a sobrevida livre de doença, mortalidade ou recidiva local, mesmo com taxas de falso negativo próximas a 10%. Logo, o status deste linfonodo seria um bom preditor da presença de metástase nos linfonodos axilares restantes, não sendo necessária a linfadenectomia axilar nos casos de BLS negativa. Entretanto, boa parte das mulheres com BLS positivo para metástase não apresentavam doença axilar adicional<sup>7,8</sup>.

O trabalho ACOSOG Z0011 avaliou, de forma randomizada, 891 pacientes submetidas à LA ou apenas a seguimento após BLS positivo. Não houve diferença estatística nos índices de recorrência loco-regional e à distância nos dois grupos avaliados<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo é verificar a existência de associações entre um conjunto de variáveis estudadas

1 - Instituto do Câncer do Ceará, Escola Cearense de Oncologia, Fortaleza, CE, Brasil.

e o comprometimento de outros linfonodos axilares em casos de câncer mamário com BLS positivo.

## MÉTODOS

Estudo transversal, utilizando dados secundários obtidos nos prontuários de mulheres com câncer mamário, submetidas a tratamento cirúrgico, no Instituto do Câncer do Ceará (ICC), entre os anos de 2002 a 2012, cuja técnica adotada incluiu a pesquisa do LS. Outros critérios de inclusão foram histologia compatível com carcinoma ductal invasivo em pacientes tratadas de forma integral no ICC. Quanto aos critérios de exclusão, foram utilizados a falha em identificar o LS, ausência de informações nos prontuários, pacientes submetidas à terapia neoadjuvante e cirurgia realizada em caso de recorrência.

A BLS foi realizada por meio de injeção intradérmica de 0,8 mL do radio-fármaco fitato marcado com tecnécio-99, na dose de 29,6 MBq (0,8 mCi), periareolar, nos quatro pontos cardeais da mama. O LS era localizado com o auxílio de sonda de detecção de radiação gama (*probe*), fatiado em cortes seriados longitudinais de 2mm ao longo de seu maior eixo, com todas as frações submetidas ao exame histológico, sem a realização de imunohistoquímica.

As variáveis independentes estudadas, foram o estadiamento (T), a invasão angiolinfática tumoral (IAL), grau tumoral (GT), receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), super-expressão do *herb-2* (HER-2) e Ki-67.

Os dados obtidos foram armazenados no banco de dados do Programa *Statistical Package for Social Science (SPSS)* for Windows, versão 21.0. Para caracterização dos resultados utilizou-se frequências absoluta (N) e relativa (%), média, mediana. Na análise de associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para frequências menores que cinco ou de pequeno tamanho, este teste foi substituído pelo teste exato de Fisher, quando apropriado. Os valores exatos do "p" foram obtidos a partir da distribuição do qui-quadrado, quando aplicável, excluindo-se os casos categorizados como "ignorado", "desconhecido" ou "não avaliável" de cada variável estudada. Adotou-se um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A população alvo, constituída de 946 pacientes, após aplicação dos critérios de elegibilidade, foi reduzida a 652 mulheres com carcinoma ductal invasivo (CDI), das quais 331 (50,77%), denominada população de estudo, realizaram BLS, que foi positiva em 87(26,28%) e negativa em 244 (73,72%). Quatro pacientes com BLS positiva não realizaram linfadenectomia axilar. Das 83 restantes, 39 (46%) apresentaram metástase linfonodal, além do LS (Figura 1). Pacientes com tumor T3/T4 tinham doença residual linfonodal em 71% dos casos (10 de 14), enquanto aquelas com tumor T1/T2 apresentavam doença residual em 42% (29 de 69).

As únicas variáveis independentes que se revelaram preditivas de linfonodo axilar não-sentinela acometido por metástases, na presença de BLS positivo, foram Ki-67>14, um marcador associado à proliferação celular, admitindo como ponto de corte 14 ( $p=0,043$ ), tamanho tumoral (T) ( $p=0,027$ ) e invasão angiolinfática (IAL) ( $p=0,01$ ) (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

A extensão do tratamento cirúrgico do câncer de mama, seja ela do sítio primário ou da sua cadeia linfática, vem diminuindo ao longo dos anos. Vários estudos, especialmente do NSABP, iniciado há cerca de 45 anos, mostraram que cirurgias menores, poderiam ser tão eficazes quanto as cirurgias radicais. Este estudo forneceu um referencial teórico para a elaboração de outras pesquisas que objetivaram avaliar o papel do status axilar, até chegar à era do LS<sup>4</sup>.

O estudo NSABP B32 apresentou importante impacto na validação do uso do método de pesquisa do linfonodo sentinela. Foram avaliadas 5611 pacientes com câncer de mama invasivo, randomizadas após realização de biópsia de linfonodo sentinela negativo, para dissecação axilar ou observação. Constatou-se recorrência axilar em 0,4% das pacientes submetidas à BLS seguida de esvaziamento axilar e em 0,7% das que realizaram apenas BLS, mesmo com taxa de falso negativo de 10% (17% quando apenas um linfonodo sentinela era identificado). Portanto, um resultado de BLS negativo não significa ausência de doença axilar adicional, mas que esta doença

residual não teve relevância clínica na sobrevida global ou recorrência loco-regional<sup>7-8</sup>.

Com o aumento da confiabilidade do método, passou-se a questionar a necessidade de realizar o esvaziamento axilar mesmo em paciente com BLS positivo, es-

pecialmente porque em cerca de 50% dos casos o LS é o único comprometido. A exemplo do que foi encontrado na pesquisa de Giuliano *et al.*<sup>10</sup>, em 1997, nosso estudo demonstrou também que em 54% dos casos de linfadenectomias decorrentes BLS positivas não se evidencia-

**Tabela 1.** Fatores de risco para metástases axilares em pacientes com BLS positiva.

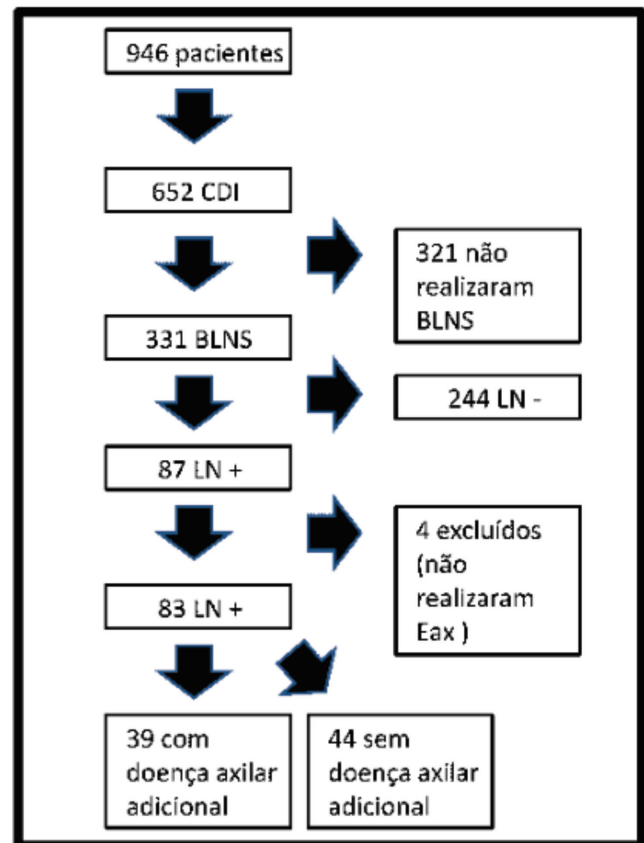
Fatores de Risco Avaliados		Pacientes com Linfonodos Positivos	Pacientes com Linfonodos Negativos	Total	p
Grau Tumoral	Grau 1 e 2	35	33	68	0,398
	Grau 3	7	6	13	
	Não informado	2	0	2	
	Total	44	39	83	
RE	Positivo	33	33	66	0,426
	Negativo	10	6	16	
	Não informado	1	0	1	
	Total	44	39	83	
RP	Positivo	29	27	56	0,945
	Negativo	11	9	20	
	Não informado	4	3	7	
	Total	44	39	83	
Tamanho Tumoral	T1 e T2	33	28	61	0,027
	T3 e T4	4	10	14	
	Não informado	7	1	8	
	Total	44	39	83	
HER-2	Positivo	7	3	10	0,478
	Negativo	33	31	64	
	Não informado	4	5	9	
	Total	44	39	83	
KI-67	< ou = 14	5	10	15	0,043
	>14	8	12	20	
	Não informado	31	17	48	
	Total	44	39	83	
Invasão infovascular	Positivo	16	27	43	0,01
	Negativo	21	10	31	
	Não informado	7	2	9	
	Total	44	39	83	

vam outros linfonodos axilares metastáticos. Ou seja, a cirurgia axilar foi desnecessária em mais da metade das pacientes.

Foi nesse sentido que surgiram novos estudos clínicos com o intuito de identificar variáveis capazes de prever a ocorrência de outras metástases linfonodais axilares e, com isto, em que circunstâncias se poderia deixar de realizar a linfadectomia axilar em pacientes com LS positivo. O estudo Z0011 demonstrou que pacientes que apresentavam lesões T1 / T2, com axila clinicamente negativa e com até dois LS positivos, com proposta de terapia sistêmica adjuvante, não se beneficiaram do esvaziamento axilar, mesmo com 27% de doença adicional no braço da LA. Estas pacientes apresentaram a mesma sobrevida livre de doença, mesma mortalidade e menor morbidade (edema, dormência de membro superior e qualidade de vida) quando comparadas às pacientes submetidas à esvaziamento axilar<sup>9</sup>. Em nosso estudo, reforçando os resultados obtidos no Z0011, o estadiamento T, ou seja, T1/T2 *versus* T3/T4, poderiam ser capazes de auxiliar na seleção de mulheres que deveriam ou não ter as axilas esvaziadas.

No estudo AMAROS, não houve diferença significativa quando foi comparada a eficácia da LA à radioterapia axilar, mesmo com doença residual em torno de 33%<sup>11</sup>. No presente estudo, observou-se doença axilar adicional em 46% das pacientes. Vale salientar que, o estudo Z0011 e AMAROS excluíram pacientes T3 e T4 ao passo que, neste trabalho, este grupo de pacientes representou 16,8% das mulheres estudadas, com taxa adicional de doença axilar de 71%.

Na busca por novas ferramentas para, de maneira mais acurada, indicarem a probabilidade de linfonodos metastáticos não-sentinelas, algumas instituições, como exemplo o MD Anderson Cancer Center, desenvolveu um nomograma para avaliar o comprometimento de linfonodos não sentinelas quando a BLS fosse positiva. Para tanto foram utilizados o tamanho do tumor primário, histologia, presença de IAL, número de linfonodos encontrados e positivos, tamanho da metástase encontrada e extensão extracapsular<sup>12</sup>. A presença de IAL e o tamanho do tumor foram coincidentes com nosso trabalho. Por outro lado, o Ki67, não utilizado no nomograma em comentário, revelou-se significativo para doença axilar residual em nosso estudo.



**Figura 1.** Pacientes com câncer de mama avaliados no estudo. CDI= carcinoma ductal invasivo; BLNS= biópsia de linfonodo sentinela; LN+= linfonodo positivo; LN-= linfonodo negativo; Eax= linfadectomia axilar.

Em outro nomograma, desenvolvido no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), foram consideradas significantes as seguintes variáveis: tamanho tumoral, invasão linfovascular, método de detecção e número de linfonodos identificados como positivo e negativos<sup>13,14</sup>. Novamente, a IAL e o tamanho do tumor foram achados consistentes com este trabalho. Assim como no nomograma do MD Anderson, o Ki67 e HER-2 não foram avaliados.

A publicação do AMAROS, e posteriormente do MA-20<sup>15</sup>, trouxe um conflito em relação a extensão do tratamento radioterápico das cadeias de drenagem<sup>16</sup>. As pacientes nestes estudos realizaram tratamento específico para axila, fossa supraclavicular e mamária interna (MA-20), enquanto que o Z0011 utilizou radioterapia apenas em campos tangentes, na maioria das mulheres. Possivelmente, alguns casos, especialmente aqueles com maior risco de doença residual, poderiam se beneficiar da irradiação nodal mais ampla, enquanto outros prescindiriam de tal tratamento. A avaliação dos fatores preditivos para acometimento linfonodal também pode ter algum

papel na decisão do tratamento neste cenário. Durante o último congresso em San Antonio, foi sugerido que a utilização de nomogramas poderia facilitar esta decisão<sup>17</sup>.

Concluimos, assim, que pacientes com tumores T3/T4 apresentam risco muito elevado para acometimento axilar adicional quando o LS é positivo. São fatores de risco para presença de linfonodos axilares metastáticos além do linfonodo sentinela: o tamanho tumoral, a presença de IAL

e o KI-67 >14. O reconhecimento dessas variáveis como preditiva de acometimento axilar assegurará a customização do tratamento, mantendo a segurança oncológica e reduzindo a morbidade da cirurgia. Tais fatores podem auxiliar o mastologista, assim como o radio-terapeuta, na decisão do tratamento local adequado<sup>17</sup>. Por último, estes dados podem ser utilizados na confecção, no futuro, de um nomograma adequado para a realidade brasileira.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the risk factors for the presence of non-sentinel axillary metastatic disease in patients with breast cancer and positive sentinel node biopsy. **Methods:** retrospective cross-sectional study of women with breast cancer operated at the Cancer Institute of Ceará between 2002 and 2012 and submitted to sentinel lymph node biopsy. **Results:** Among 946 breast cancer patients, 331 underwent sentinel lymph node biopsy, which was positive in 83. These patients underwent axillary lymphadenectomy and 39 (46%) had metastases in other axillary lymph nodes. The variables that were significant for additional axillary disease included Ki67>14 ( $p=0.043$ ), angiolymphatic invasion ( $p=0.01$ ) and tumor size ( $p=0.027$ ). No association was observed with estrogen, progesterone, tumor grade and Her-2 receptors. **Discussion:** the presence of angiolymphatic invasion and tumor size have also been related to additional axillary metastasis in other studies. In addition to these variables, the same predictive effect was observed when we evaluated Ki67. The validation of these results may allow the customization of breast cancer treatment, which may reduce its morbidity. **Conclusion:** angiolymphatic invasion, tumor size (T3/T4) and Ki67>14 were factors predictive of axillary metastasis involvement in addition to the sentinel lymph node.

**Keywords:** Breast neoplasms. Sentinel lymph node biopsy. Axilla.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer: mama [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2014 Fev 22]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+mama/cancer\\_mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+mama/cancer_mama)
2. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46(1):1-19.
3. Harlow SP, Weaver DL. Diagnosis, staging and the role of sentinel lymph node biopsy in the nodal evaluation of breast cancer [Internet]. Up to Date; 2014. [cited 22 Fev 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/sentinel-lymph-node-dissection-for-breast-cancer-indications-and-outcomes>
4. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-75.
5. Harlow S, Weaver D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Techniques [Internet]. Up to Date; 2014. [cited 22 Fev 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/sentinel-lymph-node-biopsy-in-breast-cancer-techniques>
6. Ang CH, Tan MY, Teo C, Seah DW, Chen JC, Chan MY, et al. Blue dye is sufficient for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101(4):383-9.
7. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
8. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breastcancer: a systematic review. *JAMA.* 2013;310(13):1385-94.
9. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426-32.

10. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2345-50.
11. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
12. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, Bassett R, Degenim AC, Harrell R, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg.* 2012;255(1):109-15.
13. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-51.
14. Bi X, Wang Y, Li M, Chen P, Zhou Z, Liu Y, et al. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2015;8:487-93.
15. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16
16. Mahmoud O, Haffty BG. Regional nodal management in the light of the AMAROS trial. *Ann Transl Med.* 2015;3(7):88
17. Harris JR. Critical decision making in radiation therapy. *Cancer Res.* 2016;76 (4 Suppl):PL1.

Recebido em: 03/01/2017

Aceito para publicação em: 16/03/2017

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Olívio Feitosa Costa-Neto

E-mail: oliviocosta@gmail.com / thaisvn@gmail.com