



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA**

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DA MAMA
LOCALMENTE AVANÇADO PÓS-QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE**

FORTALEZA

2007

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER NA MAMA
LOCALMENTE AVANÇADO PÓS-QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE**

Dissertação submetida a Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Co-orientador: Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles

FORTALEZA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

A2311 Aguiar, Paulo Henrique Walter de.

Linfonodo sentinela em câncer da mama localmente
avançado pós-quimioterapia neoadjuvante / Paulo Henrique
Walter de Aguiar. 2007.

93 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Terapia Neoadjuvante. 2. Neoplasias Mamárias.
3. Biopsia de Linfonodo Sentinela. I. Pinheiro, Luiz Gonzaga
Porto (Orient.). II. Título.

CDD 616.99449

PAULO HENRIQUE WALTER DE AGUIAR

**LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DA MAMA LOCALMENTE
AVANÇADO PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Dissertação submetida a Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovada em 27 de dezembro de 2007.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles (Co-orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof^a. Dr^a. Zenilda Vieira Bruno
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof^a. Dr^a. Silvia Bomfim Hyppólito
Universidade Federal do Ceará-UFC

“Os grandes navegadores devem sua reputação aos temporais e tempestades”.

Epicuro

DEDICATÓRIA

A Deus, que orienta meus passos no bom caminho e faz leve a minha existência.

Aos meus pais José de Aguiar Ramos e Waldite Walter de Aguiar e meus irmãos Ricardo, Érica, Fernando e Andréa, na companhia de quem aprendi a ser quem sou.

A minha família, baluarte, bálsamo, alegria da minha vida.

Ao Professor Doutor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, cujos ensinamentos diários transmitidos direta ou indiretamente me enriquecem moral e profissionalmente.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, Chefe do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, firme e prático orientador desta pesquisa.

Ao Professor Doutor Eugênio Pacelli de Barreto Teles, Coordenador do Curso de Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, e co-orientador da dissertação de mestrado, pela habilidade científica e disponibilidade perene e obsequiosa em benefício do mestrando.

À Professora Doutora Zenilda Vieira Bruno, Diretora da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, pelo prestigioso esforço despendido para o funcionamento da Instituição, pela gentil participação na banca examinadora de qualificação.

À Professora Doutora Silvia Bomfim Hyppólito pela valiosa participação na banca examinadora.

À Professora Rosa Maria Salani Mota, pela competente e dedicada preparação e análise estatística dos dados da pesquisa.

A todos do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, que proporcionou todas as condições adequadas para o desenvolvimento e conclusão da pesquisa.

Às Senhoras Maria das Graças Souza e Valdiza Malveira Carvalho, técnicas em enfermagem do Serviço de Mastologia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, imprescindíveis na execução da pesquisa.

Às Secretárias do Curso do Mestrado em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, Iranilde Moreira de Souza, Gracilene Muniz Gomes e Mônica Maria Leite Firmino, pela disponibilidade e presteza no desenvolvimento do Curso de Pós-Graduação.

Ao Professor João Vianney Campos de Mesquita, da Universidade Federal do Ceará, membro da Academia Cearense de Língua Portuguesa, pela coerente revisão lingüística e estilística da pesquisa.

À Bibliotecária Rosane Maria Costa, da Universidade Federal do Ceará, pela adequada normalização deste trabalho.

Aos acadêmicos, internos e médicos residentes da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand pelo envolvimento nesta pesquisa.

Às diretorias da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, que disponibilizaram as dependências, funcionários e estrutura de apoio para a realização do trabalho.

A todas as pacientes que, gentilmente, num momento difícil, aquiesceram na participação na pesquisa, pessoas sem as quais nada disso seria necessário ou possível ou faria qualquer sentido, pelas suas dores e sofrimentos, os verdadeiros motivos de tantos incansáveis estudos.

RESUMO

Objetivos: estudar o linfonodo sentinela em pacientes portadoras de câncer na mama localmente avançado e que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante, comparando-o com os linfonodos axilares não-sentinelas. Verificar a taxa de identificação do linfonodo sentinela nestas pacientes, assim como estimar a sensibilidade, especificidade, falso-negativo, valor preditivo negativo e acurácia do método. **Metodologia:** estudo transversal de validação de teste diagnóstico, envolvendo 34 pacientes oriundas do Ambulatório da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand. As pacientes portadoras de câncer na mama localmente avançado foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante e aquelas que apresentaram axila clinicamente negativa para metástase de câncer de mama foram submetidas a biopsia do linfonodo sentinela e linfadectomia axilar, utilizando administração subareolar de azul patente, e este, após sua identificação, foi estudado mediante o exame de citologia de contato e parafina e comparado com conteúdo linfático axilar não-sentinela. Realizada análise descritiva e análise dos testes utilizando teste t de Student, as proporções dos testes foram consideradas significativamente diferentes quando a probabilidade de estas serem semelhantes foi menor ou igual a 0,05. **Resultados:** Quando foi testada a citologia de contato intra-operatório e parafina linfonodo sentinela e padrão-ouro os linfonodos sentinelas e não-sentinelas, a taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 85,3%. A sensibilidade foi de 84,62% e a especificidade de 100%. O valor preditivo negativo de 87,99% e taxa de falso-negativo de 12,01%. A acurácia foi de 92,77%. Dado observado na amostra foi a diferença significativa do número médio do total de linfonodos observados entre o grupo de pacientes com tempo de intervenção cirúrgica ótimo $p=0,037$. Quando foi testada apenas a citologia de contato intraoperatória do linfonodo sentinela e padrão-ouro, a parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas a sensibilidade foi de 62,50%, a especificidade de 100%, valor preditivo negativo de 75,04%, falso-negativo de 24,96% e acurácia de 82,38%. **Conclusão:** a citologia de contato intraoperatório do linfonodo sentinela para pacientes com câncer de mama localmente avançados com axila clinicamente negativa após quimioterapia neoadjuvante apresenta baixa sensibilidade e taxa de falso-negativo elevada.

Palavras-chave: Terapia Neoadjuvante. Neoplasias Mamárias. Biopsia de Linfonodo Sentinela.

ABSTRACT

Aims: investigating sentinel lymph node in patients with locally advanced breast cancer whom were administered neoadjuvant chemotherapy, by contrast to non-sentinel axillary lymph nodes. Verifying the identification of sentinel lymph node rate in these patients, as well as estimating method's sensibility, specificity, false-negative and accuracy. **Methodology:** transversal study for validation of a diagnostic test, with 34 patients from Maternidade-Escola Assis Chateaubriand's ambulatory. The locally advanced breast cancer patients were treated with neoadjuvant chemotherapy, and the ones with cancer metastasis clinically negative axilla were submitted to sentinel lymph node biopsy and axillary lymphadenectomy, using subareolar patent blue, and, after its identification, it was studied with contact cytology and paraffin and it was compared with non-sentinel axillary lymph content. The descriptive analysis of tests used Student's t-test, and tests proportions were considered significantly different when their similarity possibility was less or equal to 0.05. **Results:** When intraoperative contact cytology study, paraffin sentinel lymph node and gold standar, sentinel and non-sentinel lymph nodes, the sentinel lymph node identification rate was 85.3%. Sensibility was 84.62%, and specificity was 100%. The predictive negative value was 87.99%, and the false-negative rate was 12.01%. Accuracy rate was 92.77%. The study points the significant difference of total lymph nodes mean number observed among the group with optimal time of surgical intervention $p=0.037$. When only the intraoperative contact cytology of sentinel lymph node and gold pattern, the paraffin of sentinel and non-sentinel lymph nodes, sensibility was 62.50%, specificity 100%, predictive negative value 75.04%, false-negative 24.96%, and accuracy 82.38%. **Conclusion:** intraoperative contact cytology of sentinel lymph node to locally advanced breast cancer patients with clinically negative axilla after neoadjuvant chemotherapy presents low sensibility and high false-negative rates.

Key-words: Neoadjuvant Therapy. Breast Neoplasms. Sentinel Lymph Node Biopsy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	- Adriamicina, ciclofosfamina
ACT	- Adriamicina, ciclofosfamina, paclitaxel
AJCC	- American Joint Committee on Cancer
BLS	- Biopsia do linfonodo sentinela
Cm	- Centímetro
CRIO	- Centro Regional Integrado de Oncologia
FAC	- Fluouraucil, adriamicina, ciclofosfamida
FEC	- Fluoraucil, epirrubicina , ciclofosfamida
FDA	- Food and Drug Administration
HUWC	- Hospital Universitário Walter Cantídio (Universidade Federal do Ceará)
HC	- Hospital das Clínicas
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LS	- Linfonodo Sentinela
MEAC	- Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (UFC)
ml	- Mililitro
mm	- Milímetro
NSABP	- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	- Organização Mundial de Saúde
T	- Paclitaxel
Tc	- Tecnécio
TNM	- Tumor primário, linfonodos regionais, metástese a distância
UFC	- Universidade Federal do Ceará

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição da idade das pacientes estudadas.....	43
2	Distribuição percentual e freqüência das pacientes segundo o tamanho dos tumores (classificação TNM).....	44
3	Estado axilar inicial na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.....	44
4	Esquema de quimioterapia utilizado na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.....	45
5	Intervalo de tempo entre intervenção cirúrgica e a quimioterapia na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.....	46
6	Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes segundo a presença (identificado ou não identificado) de linfonodo sentinela.....	46
7	Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes segundo o número de linfonodos sentinelas identificados.....	47
8	Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes com linfonodo sentinela positivo, segundo o teste diagnóstico utilizado	47
9	Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes com linfonodo sentinela positivo, segundo o teste diagnóstico utilizado e o número de linfonodos encontrados.....	48
10	Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes segundo o acometimento de linfonodos não sentinelas.....	49
11	Distribuição da idade média das pacientes estudadas pela técnica de identificação do linfonodo sentinela e o intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica pelo teste t Student.....	50
12	Distribuição do número de linfonodos estudados e reconhecidos pela técnica de identificação do linfonodo sentinela e o intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica pelo teste t Student.....	50
13	Distribuição de freqüência e percentagens das pacientes segundo a técnica da identificação dos linfonodos sentinela pelo <i>imprint</i> e parafina e o tempo decorrido entre o término da Qt e a intervenção cirúrgica.....	51

14	Análise do <i>imprint</i> na técnica linfonodo sentinela como padrão-ouro a parafina do linfonodo sentinela para o diagnóstico de identificação de Linfonodos positivos.....	52
15	Análise do <i>imprint</i> na técnica linfonodo sentinela como padrão-ouro a parafina do linfonodo sentinela e não-sentinelas para o diagnóstico de identificação de Linfonodos positivos.....	53
16	Valores de validação dos testes <i>imprint</i> + parafina para diagnóstico de linfonodos positivos na técnica do LS.....	54
17	Diferença entre as sensibilidades dos testes T2 e T3.....	55
18	Teste de igualdade de sensibilidade e concordância entre os testes.....	55

QUADRO 1	Características do teste do linfonodo sentinela, após quimioterapia neoadjuvante.....	62
----------	---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Aspectos históricos da cirurgia da mama	16
1.2	Abordagem da axila no câncer invasivo da mama	18
1.3	Anatomia linfática da mama	19
1.4	Conceitos da dissecação axilar	20
1.5	Conceito de linfonodo sentinela	21
1.6	Experiências da técnica do linfonodo sentinela em mastologia	23
1.7	Aspectos técnicos da biopsia do linfonodo sentinela	25
1.7.1	Idade.....	25
1.7.2	Gravidez.....	25
1.7.3	Procedimento cirúrgico prévio na axila e na mama.....	25
1.7.4	Tipos de tumor.....	26
1.7.5	Tamanho do tumor.....	26
1.7.6	Doença multifocal e multicêntrica.....	26
1.7.7	Axila clinicamente positiva.....	26
1.7.8	Carcinoma inflamatório da mama.....	27
1.8	Mapeamento linfático	27
1.9	Local de injeção	27
1.10	Complicações	28
1.11	Biopsia do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante	28
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo Geral	33
2.2	Objetivos Específicos	33

3	MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1	Desenho do estudo	34
3.2	Tamanho amostral	34
3.3	Local da pesquisa	34
3.4	Critérios de inclusão	34
3.5	Critérios de exclusão	35
3.6	Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa	36
3.7	Período do estudo	36
3.8	Variáveis do estudo	36
4	INSTRUMENTO PARA COLETAS DE DADOS	38
4.1	Ficha dos pacientes	38
4.2	Coleta dos dados	38
4.3	Mapeamento linfático e identificação cirúrgica	39
4.4	Processamento anatomopatológico	39
4.4.1	Estudo intra-operatório.....	39
4.4.2	Estudo histológico.....	40
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6	RESULTADOS	43
6.1	Análise descritiva	43
6.2	Análise dos testes entre <i>imprint</i>, parafina do linfonodo sentinela e linfonodos não-sentinelas	52
7	DISCUSSÃO	56
7.1	Taxa de identificação	56
7.2	Número de pacientes do estudo	57
7.3	Idade	57
7.4	Tamanho do tumor	58
7.5	Número de linfonodos identificados	59
7.6	<i>Imprint</i> e parafina do linfonodo sentinela	59
7.7	Linfonodo não-sentinela	60

7.8	Intervalo entre o término da quimioterapia e o ato operatório.....	61
7.9	Comparação da identificação do <i>imprint</i> e parafina do linfonodo sentinela.....	61
7.10	Comparação entre <i>imprint</i> e parafina de linfonodos sentinelas e não-sentinelas.....	66
7.10.1	Teste 1 - teste do <i>imprint</i> nos linfonodos identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos-sentinelas identificados.....	66
7.10.2	Teste 2 - teste do <i>imprint</i> nos linfonodos identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas.....	66
7.10.3	Teste 3 - teste da parafina e <i>imprint</i> nos linfonodos sentinela identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos sentinelas e não-sentinelas.....	67
8	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
	APÊNDICES.....	82

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma entidade nosológica de elevada incidência e em razão dos fatores psicológicos que afetam a sexualidade feminina e a sua imagem pessoal, assim como mortalidade importante, é a neoplasia mais temida pela mulher.

Ocorre aumento da sua frequência nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, havendo uma elevação de 10 vezes nas taxas de incidências ajustadas pela idade nos registros de câncer de base populacional de continentes diversos, segundo a Organização Mundial de Saúde (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna que causa mais mortes entre as mulheres. De acordo com a Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil para 2006, o câncer de mama será o segundo mais incidente, com 48.930 casos novos, com risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres, sendo que, no Estado do Ceará, são esperados 1.460 casos, com taxa de 45,49/100.000 (INCA, 2007).

Diferentemente dos países desenvolvidos, onde o rastreamento mamográfico evidenciou um impacto na sobrevida global, no nosso meio, na sua maioria, os casos são diagnosticados de maneira oportunística sendo mais de 50% em fases avançadas da doença (Estádio clínico III e IV), fator este que proporciona menor taxa de curabilidade e maiores mutilações (PESSOA *et al.*, 2007).

1.1 Aspectos históricos da cirurgia da mama

O tratamento local do câncer de mama foi modificado dramaticamente nos últimos cem anos, reflexo de um melhor entendimento da biologia do câncer da mama e incremento nas modalidades diagnóstica e terapêutica.

Desde 1846, quando Willian Morton introduziu a anestesia, nos Estados Unidos, e Joseph Lister a antissepsia em 1867, na Inglaterra, a cirurgia da mama modificou-se.

O tratamento do câncer mamário sempre respeitou os seus paradigmas oncológicos, principalmente quando, em 1894, William Halsted reportou o trabalho original de “resultados de cura do câncer de mama” (BLAND; COPELAND III, 2004).

A mastectomia radical de Halsted, introduzida em 1882, foi popularizada e cientificamente abraçada pelo Hospital Johns Hopkins, em Baltimore (Maryland – EUA). A conduta hasteldiana estava consubstanciada no conceito de que a ressecção em bloco da mama, músculo peitoral maior e linfonodos regionais, prevenia a recidiva local e regional. Deve ser ressaltado que o primeiro cirurgião a ressecar o músculo peitoral maior foi Barthélmy Cabrol de Montpellier, na França, reportando cura de uma paciente com carcinoma mamário (BLAND; COPELAND III, 2004).

A era da cirurgia radical da mama continuou e grandes ressecções foram incorporadas ao arsenal cirúrgico, como a mastectomia suprarradical de Urban, na qual a dissecação carreava, além do exposto, o conteúdo do mediastino e pescoço, dando-se ênfase aos linfonodos da cadeia mamária interna.

A contribuição de Haagensen foi a sua dedicação à cirurgia da mama e ao estudo das afecções mamárias. Classificou cânceres de mama de acordo com tamanho, achados clínicos e estado linfonodal (BLAND; COPELAND III, 2004).

Cirurgias menos radicais foram incorporadas na propedêutica mamária com resultados semelhantes aos procedimentos radicais. Introduziu-se o primeiro conceito de cirurgia radical modificada, por Patey e Dyson, com preservação do músculo peitoral menor, em 1940, e posteriormente técnica aprimorada por Madden, com a preservação dos dois músculos peitorais (BLAND; COPELAND III, 2004).

Embora essas operações apresentassem controle local eficaz, muitas pacientes sucumbiam por metástases, mesmo com os tratamentos radicais. O reconhecimento de que procedimentos cirúrgicos mais extensos não reduziam o risco para metástases à distância, e a introdução da radioterapia com sucesso, para eliminar focos subclínicos de câncer após a mastectomia, levaram a ensaios clínicos para terapia de conservação da mama. Fisher (1995)

apud Krontiras, Los Santos e Bland (2004) comparou a sobrevida de cinco anos de pacientes submetidas a cirurgia conservadora com a mastectomia, obtendo resultados equivalentes.

1.2 Abordagem da axila no câncer invasivo da mama

Sempre abordada no passado como parte do tratamento locorregional do câncer de mama, o conceito hasteldiano foi contestado com estudos de Fisher sobre a disseminação de células tumorais para linfonodos regionais. Este introduziu o conceito de que o câncer de mama é uma doença sistêmica desde o seu princípio e, assim, a abordagem cirúrgica deveria ser repensada (FISHER *et al.*, 1989).

Existe relação estreita entre o sistema linfático e vascular da mama, proporcionando duas vias potenciais de disseminação do tumor, podendo levar a conclusões de que a ressecção de metástases linfonodais pode não aumentar a sobrevida da paciente (GRUBE; ROSE; GIULIANO, 2004).

O linfonodo da axila detém o mais importante fator prognóstico para as pacientes com câncer de mama potencialmente curável. O prognóstico tem sido correlacionado com a extensão do comprometimento do linfonodo e mais diretamente com o número de linfonodos comprometidos (CARTER *et al.*, 1989).

Controvérsias, porém são apresentadas, no que diz respeito à biologia tumoral, em que metástases axilares são “indicadores e não governantes” na conduta do câncer de mama (CHUNG; CADY, 2004).

Outro aspecto polêmico é a identificação de pequenos tumores encontrados durante o rastreamento mamográfico, resultando em uma diminuição na proporção de pacientes com metástases axilares quando do diagnóstico de câncer de mama.

A utilização de características do tumor na decisão da administração de quimioterapia, falha na terapia de altas doses com suporte de medula óssea e aumento do uso de terapia sistêmica, na maioria dos casos, proporcionam mudanças da necessidade da dissecação axilar. A segurança da terapia adjuvante encoraja a utilização mais liberal de terapias sistêmicas em mulheres com tumores mais precoces. Outras abordagens invasivas

para avaliar o estado axilar são introduzidas, como a punção aspirativa de linfonodo suspeito com agulha fina e a biopsia do linfonodo axilar.

Vistos estes aspectos contraditórios da conduta nesses linfonodos, o esvaziamento axilar continua a fazer parte do tratamento do câncer de mama. Na ausência de dados que demonstrem maior sobrevida aos pacientes submetidos a dissecação axilar, alguns pacientes selecionados podem ter a dissecação axilar considerada como opcional: tumores favoráveis, pacientes nas quais a terapia sistêmica adjuvante não será afetada, idosas ou aquelas que possuam co-morbidades sérias. A biopsia do linfonodo sentinela é método preferido para estadiar a axila se há na instituição equipe médica experiente e a paciente é candidata a biopsia do linfonodo sentinela (NATIONAL Comprehensive Câncer Network, 2007).

1.3 Anatomia linfática da mama

O sistema linfático da mama foi inicialmente descrito por Asselius, em 1622 (CHUNG; CADY, 2004).

A mama é constituída por uma rica malha de canais linfáticos que acompanham a circulação venosa. A maior parte da linfa mamária é drenada para a axila através de plexo linfático subdérmico, ultrapassando os linfonodos axilares. Estima-se que apenas 3% da linfa é drenada para os linfonodos mamários internos (TURNER-WARWICK, 1959).

Cada lóbulo mamário tem um plexo linfático que converge para a região subareolar, formando o plexo linfático subareolar de Sappey. O fluxo linfático de qualquer parte da glândula mamária drena para o plexo de Sappey e deste para o plexo linfático subdérmico e posteriormente para a axila (BARROS, 2005; URIBURU, 1983).

O plexo linfático é formado por vasos (capilares e dutos coletores) e linfonodos que recebem o líquido intersticial tecidual. O trajeto dos dutos linfáticos encontra estruturas encapsuladas de tecido linfóide que são os linfonodos. Cada linfonodo é encoberto por uma cápsula densa de tecido conjuntivo. Abaixo da cápsula existe um espaço denominado de seio coletor. A estrutura do linfonodo pode ser dividida em região cortical e medular (BARROS,

2005). A região cortical contém tecido linfóide, principalmente linfócitos B e centros germinativos. A região medular recebe linfa oriunda da parte cortical.

A linfa poderá também ser drenada por via alternativa para a fossa supraclavicular, axila da mama oposta, espaço subdiafragmático e fígado (URIBURU, 1983). A rede linfática da mama drena para aproximadamente 20 linfonodos, na maioria das vezes escalonados em 03 níveis, assim classificados (BARROS, 2005): nível I (contém em média 12 a 15 linfonodos dispostos lateralmente à borda do músculo peitoral menor), nível II (4 a 6 linfonodos posteriormente ao músculo peitoral menor) e nível III (4 a 6 linfonodos localizados medialmente ao músculo peitoral menor).

Células metastáticas que drenam diretamente para dentro do linfonodo podem alojar-se e permanecer sem crescimento progressivo, serem destruídas pelo processo fisiológico que ocorre no linfonodo ou crescer na condição de micrometástases ou macrometástases (CHUNG; CADY, 2004).

1.4 Conceitos da dissecação axilar

A dissecação axilar faz parte do tratamento do câncer de mama já nos trabalhos de Halsted (1894) *apud* Bland (2004a). A cirurgia da doença maligna respeita os conhecimentos anatômicos do órgão, principalmente no que se refere a sua drenagem linfática, principalmente pelo risco de metástases linfonodais que podem estar associadas a características do tumor maligno, como tamanho e características histológicas.

O exame clínico da axila em pacientes com câncer de mama apresenta baixa acurácia na identificação de metástase linfonodal, com taxa de erro de 40%. A utilização da ultra-sonografia em mulheres com câncer de mama inicial incrementa a acurácia, podendo chegar a 67% (CHUNG; CADY, 2004).

A incidência de metástases linfonodais aumenta com o tamanho do tumor. A incidência de comprometimento linfonodal em cânceres invasivos menores do que 5mm foi de menos de 10% (CHUNG; CADY, 2004).

Estudo realizado em 24.740 casos de câncer de mama, quando foi observada a relação tamanho do tumor e envolvimento linfonodal, mostrou que, mesmo em tumores acima de 4 cm, 29 a 47,9 % tiveram estado linfonodal negativo. Na proporção que o tumor aumenta de tamanho ocorre um incremento no estágio metastático da axila (CARTER; ALLEN; HENSON, 1989).

Dividida em três níveis funcionais conforme a relação com o músculo peitoral menor (KINNE, 1993), a remoção dos níveis I e II é prática da maioria dos cirurgiões, conforme consenso do National Institute of Health Consensus (1991).

O processo cirúrgico de linfadenectomia axilar radical pode proporcionar morbidade importante e irreversível. As principais complicações podem ser de caráter permanente ou transitório: linfedema, seroma, infecções da ferida, disfunção motora e sensitiva do ombro ipsilateral, dor crônica, neuropatia, obstrução linfática dolorosa, celulites e tromboflebites.

Dentre essas complicações, o linfedema acomete cerca de 15 a 20% das pacientes tratadas para câncer de mama com esvaziamento axilar. Além do exposto, ainda podemos comentar o custo elevado do procedimento (LIN *et al.*, 1993).

1.5 Conceito de linfonodo sentinela

A axila poderá estar clinicamente negativa para metástases axilares em muitas pacientes com câncer de mama, em estádios mais precoces. Estas podem ter complicações oriundas do procedimento cirúrgico radical.

Surgiu o conceito de linfonodo sentinela em que há um duto linfático aferente, que drena o tumor primário e leva para o primeiro linfonodo, então designado “sentinela”, que representa o estado linfonodal de toda a cadeia de drenagem da área tumoral. Este conceito de linfonodo sentinela é orientado em dois princípios básicos: a existência de um padrão previsível de drenagem linfática para o linfonodo regional e o funcionamento do primeiro linfonodo com filtro eficaz para células tumorais.

Historicamente, um dos primeiros relatos na identificação de linfonodo sentinela foi feito pós parotidectomia com biopsia deste na junção da porção anterior e posterior da veia facial com exame de congelação, em 1951 (TANIS *et al.*, 2001).

Posteriormente, foi observada a existência de linfonodo sentinela na drenagem linfática do pênis (CABANAS, 1977). Chiappa *et al.* (1966) *apud* Tannis *et al.* (2001) também revelou a existência de linfonodo sentinela, utilizando estudo linfocintilográfico, em tumores de testículo. Outros autores, como Weissbach e Boedefeld (1987) *apud* Tannis *et al.* (2001), examinaram a viabilidade de disseccção limitada do retroperitônio para tumores de testículo, pois eram observadas áreas de metástases solitárias. Esses linfonodos foram denominados de sentinelas (TANNIS *et al.*, 2001).

A administração de contraste nos linfáticos da mama fora realizada e estes visualizados com a adição do azul patente, por Kett *et al.* (1970) *apud* Tannis *et al.* (2001).

Observou-se fluxo para um linfonodo isolado, chamado de “linfonodo de Sorgius” e, posteriormente, a drenagem seguia através dos vasos linfáticos e linfonodos para o sistema coletor em volta da veia axilar. Haagensen estudou a rota de metástases através do filtro linfonodal axilar e concluiu que os linfonodos do grupo central não são apenas os mais freqüentemente, mas também quase exclusivamente envolvidos. Utilizou-se o termo “linfonodo sentinela” para linfonodos específicos, que ocupavam o grupo cervical inferior profundo, por causa da sua relação com a confluência venosa jùgulo-subclávia (HAAGENSEN, 1972).

Em 1977, identificou-se o padrão de drenagem linfática dos melanomas localizados em áreas ambíguas, utilizando linfocintiligrafia com ouro coloidal. Associada ao procedimento pré-operatório, foi desenvolvida a técnica de mapeamento intra-operatória para selecionar o linfonodo a ser removido, de acordo com o padrão de drenagem do melanoma primário. O linfonodo sentinela foi considerado o primeiro local de metástase da doença (MORTON; WEN; COCHRAN, 1989).

O desenvolvimento da biopsia do linfonodo sentinela para o câncer de mama iniciou no John Wayne Cancer Institute, em 1991 e o mapeamento com azul patente no câncer de mama foi com Giuliano, em 1994 (GIULIANO *et al.*, 1994).

A injeção de radiocolóides com detecção intra-operatória do linfonodo sentinela utilizando um aparelho detector de raio gama (*probe*) de raio gama foi introduzido posteriormente (Krag *et al.*, 1993).

A proposta do uso de linfocintilografia pré-operatória em conjunto com a radiolocalização intra-operatória para aumentar a acurácia e identificação do linfonodo sentinela foi feita por Veronesi (1997). A utilização da injeção subdérmica de albumina coloidal marcada com tecnécio 99m proporcionou taxa de identificação do linfonodo sentinela de 98%, com acurácia de 97,5% (Veronesi *et al.*, 1997).

1.6 Experiências da técnica do linfonodo sentinela em mastologia

No estudo reportado por Giuliano (1999), no qual 34 pacientes com câncer de mama foram submetidos a biopsia de linfonodo sentinela, concluiu-se que o câncer de mama dissemina-se primariamente para a axila, utilizando via específica de linfonodos, que podem não ser identificados por uma amostra randomizada da axila. A principal indagação é se a ausência de células tumorais no linfonodo sentinela é um indicador da ausência de células metastáticas nos outros linfonodos regionais. Importante parâmetro nestes estudos é a taxa do falso-negativo. Em estudos com melanoma maligno, onde foram realizadas 194 linfadenectomias com identificação de linfonodos sentinelas, a taxa de falso-negativo foi de 5%, resultando em alto grau de acurácia na identificação de metástases ocultas em linfonodos (Morton; Wen; Cochrane, 1989).

Estudo multicêntrico para validação da biopsia do linfonodo sentinela estudando 443 pacientes proporcionou taxa de identificação de 93% e acurácia de 97%, sensibilidade de 89% e valor preditivo negativo de 96% (Krag *et al.*, 1998).

Muitos estudos em pacientes com câncer de mama confirmam que o linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a ser contaminado por células metastáticas, de acordo com a distribuição da rede linfática da maioria dos pacientes. Um estudo-revisão de biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama mostrou uma acurácia maior do que 95% em todos os estudos (Hsueh *et al.*, 1999).

Albertini *et al.* (1996) combinaram as duas técnicas de identificação do linfonodo sentinela (azul patente e substância radioativa), aumentando a taxa de identificação do linfonodo sentinela e reduzindo a curva de aprendizagem. Nesse estudo, foi identificado o linfonodo sentinela em 92% dos pacientes com valor preditivo de 100% para o estado da axila (ALBERTINI *et al.*, 1996).

Cox *et al.* (1998), posteriormente, revelaram a sua experiência e reportaram 466 pacientes com identificação em 94,4% deles, com falso-negativo somente em um caso.

Outros investigadores reportaram o sucesso da técnica e Veronesi, que identificou o linfonodo em 98,2% dos pacientes, com falso-negativo de 2,5% (GIULIANO *et al.*, 2000).

Estudo envolvendo um total de 806 pacientes, utilizando radiocolóide e/ou azul patente, não encontrou diferença na taxa de identificação em ambos, contudo falso-negativo foi maior em pacientes que utilizaram apenas o azul patente (11,4% *versus* 5,8%) (McMASTERS *et al.*, 2000).

Existem variações nas taxas de falso-negativo em diferentes serviços. Algumas causas de falha na identificação poderiam ser justificadas por fatores inerentes à técnica, ao médico e pelo paciente.

O primeiro estudo observacional de biopsia do linfonodo sentinela, não seguido pela dissecação axilar de rotina em pacientes com câncer de mama, não evidenciou recidiva axilar após 39 meses de seguimento (GIULIANO *et al.*, 2000).

Veronesi *et al.* (2005), em um estudo observacional de 953 pacientes tratados de 1996 a 2000, com linfonodos sentinelas negativos e não submetidos a dissecação axilar, encontraram uma taxa de recidiva em axila ipsilateral extremamente baixa (03 casos) o que corresponde a 0,3%. A taxa de metástases à distância foi muito baixa (3,7%), o que pode sugerir que a manutenção do tecido imunológico pode ser benéfica para a paciente portadora de câncer de mama. Estes dados foram importantes para validação do método, hoje difundido mundialmente, preservando-se o conteúdo linfático da axila de muitas pacientes.

1.7 Aspectos técnicos da biopsia do linfonodo sentinela

Alguns fatores podem influenciar na taxa de identificação de linfonodo sentinela, afetando a acurácia falso-negativa do método.

1.7.1 Idade

A biopsia do linfonodo sentinela é utilizada para estadiar a axila em pacientes de qualquer idade (21 a 90 anos) (GIULIANO *et al.*, 1994). Em pacientes mais idosos, ocorre uma diminuição na taxa de identificação, e a combinação dos métodos (radiocolóide e azul patente) pode incrementar este teor identificatório. Esses achados da redução da taxa de identificação foram vistos também em estudo multicêntrico, efetuado por McMasters *et al.* (2000).

1.7.2 Gravidez

A segurança de biopsia do linfonodo sentinela em grávidas ou lactantes, utilizando azul patente ou radioisótopo ainda é desconhecida. Embora o radiocolóide se apresente como substância segura na gravidez, muitos profissionais são relutantes de usar o traçador nesses casos (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). O azul patente não deve ser administrado em grávidas (LYMAN *et al.*, 2005). Em razão do risco de anafilaxia e pelo fato de ainda não ser aprovada a sua utilização FDA, o método ainda é desaconselhado para uso nessas pacientes (BUZAID; BUZAID; CARAELLI FILHO, 2007).

1.7.3 Procedimento cirúrgico prévio na axila e na mama

Procedimentos cirúrgicos prévios como redução mamária, implantes de silicone, procedimentos cirúrgicos após lesões extensas por queimaduras, cirurgias reconstrutoras na mama e axila, procedimentos cirúrgicos para hidradenite e doenças linfáticas podem afetar a viabilidade do procedimento da biopsia do linfonodo sentinela. Embora podendo diminuir a acurácia do método, cirurgias recentes na mama, como biopsias (incisional, excisional ou biópsias de fragmento), utilizadas para confirmar o diagnóstico não são contra-indicações para a biopsia do linfonodo sentinela. A preservação anatômica das vias linfáticas entre o tumor e axila é imperiosa para o sucesso da técnica (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002).

1.7.4 Tipos de tumor

O tipo histológico mais comumente encontrado nos pacientes com câncer de mama invasivo foi o carcinoma ductal, não havendo diferença na taxa de identificação do linfonodo sentinela, embora um estudo tenha demonstrado a diferença de identificação em tipos histológicos diferentes (carcinoma ductal infiltrante 63% e lobular infiltrante 52%) (COPELAND, 2004).

1.7.5 Tamanho do tumor

A maioria dos estudos da literatura possui pacientes com tumores de tamanho abaixo de 2 cm. Embora a incidência de metástases linfonodais aumente com o tamanho do tumor, a biopsia do linfonodo sentinela pode ser utilizada com boa acurácia em pacientes com tumores maiores (KRONTRAS; BLAND, 2003). Em Consenso da American Society of Clinical Oncology, a recomendação é o uso da biopsia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama invasivo menores do que 5 cm, com axila negativa (LYMAN *et al.*, 2005).

1.7.6 Doença multifocal e multicêntrica

A utilização da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com doença multicêntrica não está estabelecida. Alguns especialistas usam injeções separadas para cada local do tumor (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). Estudos indicaram taxa de identificação maior do que 97% e 0% de falso-negativo em pacientes portadoras de doença multicêntrica, e que a dissecação axilar em pacientes com axila clinicamente negativa e com doença multicêntrica pode ser considerada como alternativa aceitável (KRONTRAS; BLAND, 2003).

1.7.7 Axila clinicamente positiva

A suspeita de linfadenopatia axilar é contra-indicação para a biopsia do linfonodo sentinela. A maioria dos pacientes com axila clinicamente positiva terá linfonodo patologicamente positivo. Os canais linfáticos desses linfonodos podem estar bloqueados e evitar o mapeamento linfático adequado, induzindo a um falso-negativo (KRONTRAS;

BLAND, 2003). Em aproximadamente 25% dos exames, a axila é classificada como falso-positiva (LYMAN *et al.*, 2005).

1.7.8 Carcinoma inflamatório da mama

Em decorrência à obstrução linfática do plexo subdérmico da mama acometida com câncer de mama, contendo êmbolos tumorais e funcionalmente anormais, a taxa de falso-negativo é extremamente elevada, tornando o método inviável. Pelos mesmos motivos, não é recomendada a utilização da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes com tumores que invadam a pele ou a parede torácica (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2001; LYMAN *et al.*, 2005).

1.8 Mapeamento linfático

No ano de 1999, 41 estudos-piloto usando radiocolóide, azul patente ou a combinação de ambos, foram reportados com validação do método, retrospectivamente; com uma taxa de identificação de 90% dos casos e axila corretamente identificada como positiva em 93% e apenas o único linfonodo a ser acometido por tumor em 47% (CODY, 2001). A utilização da técnica combinada do radiocolóide e azul patente pode proporcionar maior taxa de identificação do linfonodo sentinela em cirurgiões com menor experiência. Instituições com cirurgiões com experiência apenas com radiocolóide ou azul patente apresentam sucesso na identificação semelhante ao método combinado (SCHWARTZ; GIULIANO; VERONESI, 2002). O uso da técnica com azul patente exige maior experiência da equipe, portanto uma curva de aprendizagem maior.

1.9 Local de injeção

Os estudos iniciais da biopsia do linfonodo sentinela (BLS) no câncer de mama foram fundamentados na técnica cuja injeção do radiocolóide ou azul patente foi em localização peritumoral. Experiências subseqüentes demonstraram que o emprego de injeção dos mesmos fármacos em regiões subdérmica, intradérmica e subareolar proporcionaram taxa

de identificação mais elevada e taxa de falso-negativo menor do que a injeção peritumoral (LYMAN *et al.*, 2005).

1.10 Complicações

A biopsia do linfonodo sentinela (BLS) demonstrou menor taxa de linfedema nas pacientes, diminuição do desconforto do ombro, redução das parestesias e infecções. A qualidade de vida foi incrementada em decorrência da diminuição da morbidade do membro superior acometido. Os efeitos adversos do procedimento diminuem marcadamente após três meses do pós-operatório e 5 a 10 % dos pacientes que foram submetidos ao procedimento continuarão a apresentar fenômenos severos por tempo prolongado, não obstante em menor proporção do que aquelas que seriam submetidas à linfadenectomia axilar.

A “*axillary web syndrome*”, que é a presença de um cordão fibroso ao longo da parte superior interna do braço, pode ser observada. Reações alérgicas podem ocorrer em 1 a 2% e, em sua maioria, as reações são erupções urticariformes e que respondem ao uso de anti-histamínicos. Reações verdadeiras são raras, ocorrendo em 0,25% a 0,5% dos pacientes. Pigmentação persistente da pele no local da injeção do azul patente pode ser encontrada em algumas pacientes, podendo proporcionar um incômodo estético a essas pacientes (MURILO *et al.*, 2005).

1.11 Biopsia do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante para o tratamento do câncer de mama foi introduzida em 1970 para pacientes com câncer de mama localmente avançado. Vários termos também são utilizados para definir tal procedimento: quimioterapia primária, pré-operatória ou de indução.

A quimioterapia neoadjuvante, utilizada antes do procedimento operatório pode levar a algumas vantagens teóricas, resultando em diminuição do tumor e do estado axilar, conseqüentemente, alterando o estadiamento clínico (*downstaging*), maior taxa de cirurgia

conservadora poderá ocorrer (FISHER *et al.*, 1998). Outras vantagens da indução quimioterápica são: a capacidade de início precoce do tratamento sistêmico, avaliar resposta *in vivo*, administrar a quimioterapia em vasos sanguíneos intactos e estudar os efeitos biológicos da quimioterapia no tumor. A quimioterapia neoadjuvante, contudo, pode retardar o tratamento local, induzir resistência ao medicamento e proporcionar um estadiamento falho (GIORDANO; HORTOBAGY, 2004).

Há forte associação entre a resposta tumoral à terapia neoadjuvante e a determinação do estado linfonodal nas pacientes submetidas a quimioterapia primária. Mulheres com resposta patológica completa, mais freqüentemente, tiveram linfonodos negativos (87%), enquanto a proporção de pacientes com linfonodos negativos diminui com a resposta tumoral diminuída (47%) (FISHER *et al.*, 1998).

Em análise dos linfonodos que foram removidos, em pacientes com câncer de mama e tamanho de tumores maiores do que 03 cm e que se submeteram ao tratamento quimioterápico pré-operatório, das 59 mulheres com axila clinicamente negativa (N0), 35 delas (59%) tiveram linfonodos histologicamente negativos. Das 93 pacientes que apresentavam linfonodos móveis ao exame e que foram consideradas como axila clinicamente positiva (N1), 66 destas pacientes (71%) apresentaram linfonodos histopatologicamente positivos e todos os pacientes com linfonodos fixos (N2) tiveram linfonodos histopatologicamente positivos (BONADONNA; VERONESI; BRAMBILLA, 1990).

Estudos que avaliaram a resposta linfonodal a quimioterapia neoadjuvante mostraram associação entre resposta patológica completa na axila e na mama, com maior sobrevida nas pacientes que tiveram resposta patológica completa. A resposta tumoral é um fator preditivo para a resposta linfonodal, embora a patologia atual seja capaz de detectar linfonodos de metastização prévia que regrediram com o tratamento (CHARFARE; LIMONGELLI; PURUSHOTHEAM, 2005). Kuerer *et al.* (1998) apresentaram trabalho em que 16% dos pacientes tiveram resposta clínica completa e destes 75% apresentaram a axila sem metástases linfonodal.

Com a redução de linfonodos positivos na axila após a quimioterapia neoadjuvante, a dissecação axilar em alguns pacientes é debatida. O mapeamento linfático e a biopsia do linfonodo sentinela podem ser utilizados para identificar esses pacientes que

poderiam ser beneficiados com a utilização do método. Essa possibilidade levou vários serviços a projetar pesquisas com o intuito de validar a técnica de biopsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

A quimioterapia neoadjuvante pode causar alterações histológicas na mama e nos linfonodos com áreas de fibrose, necrose gordurosa, histiocitose e tecido de granulação, podendo comprometer a identificação do linfonodo sentinela e proporcionar maior taxa de falso-negativo (ANDERSON, 2003).

Vários estudos foram introduzidos na literatura médica para avaliar a viabilidade da técnica de biopsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante. Surgiram questionamentos e indagações acerca da exeqüibilidade do método de biopsia do linfonodo sentinela e de sua acurácia nesses pacientes.

Trabalho realizado em 2000, estudando 51 pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, com biopsia do linfonodo sentinela, apresentou taxa de identificação do linfonodo sentinela em 84% com taxa de falso-negativo de 12% (BRESLIN *et al.*, 2000). No mesmo período, outro grupo uninstitucional apresentou resultado de 33% de falso-negativo com acurácia global de 77% (NASON *et al.*, 2000).

Alguns ensaios demonstraram taxas de identificação que variaram de 85 a 98%, havendo taxa de falso-negativos que oscilaram entre 0 a 20% (XING *et al.*, 2004). Fernandez *et al.* (2001) apresentaram taxa de falso-negativo de 20% em 77 pacientes estudadas após quimioterapia neoadjuvante. Piato *et al.* (2003) compararam 42 pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante com pacientes sem quimioterapia e encontraram taxa de falso-negativo de 17%.

Haid *et al.* (2001), publicaram trabalho mostrando um estudo retrospectivo, quando foram observados 33 pacientes, obtendo-se taxa de identificação de 88% e taxa de falso-negativo de 0%, com acurácia de 100%. Brady (2002) também mostrou dados com excelente taxa de identificação, (93%) e taxa de falso-negativo de 0% em 2002, em estudo institucional e retrospectivo.

Balch *et al.* (2001) também obtiveram resultados satisfatórios com a utilização da técnica nas pacientes com câncer de mama e que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante com taxa de identificação de 96%, falso-negativo de 7% e acurácia de 96%, quando estudaram 26 pacientes.

Julian *et al.* (2001), em uma série de 31 pacientes com câncer de mama em estágio I e II e que foram submetidas a biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante, obtiveram taxa de identificação de 93,5%. Haid *et al.* (2001), em estudo retrospectivo em 33 pacientes, utilizando a combinação de radioisótopo e azul patente obtiveram taxa de identificação de 88% com falso negativo de 0%, e acurácia de 100%.

Stearns *et al.* (2002), estudando 34 pacientes com câncer de mama fazendo biopse do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante, evidenciaram taxa de 6% de falso-negativos, utilizando técnica combinada do azul patente e radiocolóide.

Outro estudo prospectivo em que 83 pacientes foram avaliados e, destes, 37 foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante em tumores de tamanho médio de 2cm, a taxa de identificação foi de 91,3%. Resultados falso-negativos foram freqüentes com taxa de 19,4% quando comparados com grupo de pacientes não submetidos a quimioterapia neoadjuvante, cuja taxa de falso-negativos foi de 2,4% (VIGARIO *et al.*, 2003).

Em estudo multicêntrico realizado pelo National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project Protocol B-27 (NSABP B-27), em que foram avaliadas 428 pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela, foi encontrada taxa de identificação de 85% e falso-negativos de 11% (MAMAOUNAS *et al.*, 2005).

Uma série de 69 pacientes portadoras de câncer na mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante e posteriormente a biopsia do linfonodo sentinela, apresentou taxa de identificação de 92,8% e taxa de falso-negativos de 25% (SHEN *et al.*, 2007).

Os resultados obtidos nessas séries são comparáveis a dois grandes estudos multicêntricos. Krag *et al.* (1998), em série de 443 pacientes, obtiveram taxa de identificação

de 93% e falso-negativos de 11%. Mc Masters *et al.* (2000), em estudo multicêntrico com 806 pacientes, obtiveram taxa de identificação de 88% com falso-negativos de 7%.

Diversos estudos prospectivos e aleatórios procuraram verificar se o momento da realização do procedimento cirúrgico poderia proporcionar diferença no controle da doença. Em metanálise publicada por Mauri *et al* (2005), foram avaliados nove estudos randomizados, incluindo um total de 3946 pacientes com câncer na mama, comparando a terapia neoadjuvante e adjuvante, a ilação dos autores é que não houve diferença entre as duas modalidades terapêuticas.

A conclusão sobre a questão do tempo do término da quimioterapia e o procedimento cirúrgico, necessita de ensaios clínicos randomizados. No que diz respeito ao início da quimioterapia adjuvante, após procedimento cirúrgico, o tempo recomendado pela literatura é de até 12 semanas (BARROS; BUZAID, 2007).

Pelo exposto, é incontestável o fato de que estabelecer a viabilidade e a acurácia do método de biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante faz-se imperioso, a fim de identificar pacientes que poderiam ter a axila preservada. A técnica, portanto, é factível, contudo o significado clínico, a longo prazo, dos achados negativos da biopsia do linfonodo sentinela após o tratamento quimioterápico não está claro. No nosso meio, a maioria das pacientes acometidas de câncer de mama apresenta-se em estágio avançado. Ainda assim, algumas delas poderiam ser beneficiadas pela introdução do método, o qual já está firmado em cânceres de mama operáveis e surge como uma possibilidade alternativa em pacientes que recebem quimioterapia neoadjuvante. A aplicabilidade do método, todavia, ainda está obscurecida pela escassa literatura e premente necessidade de muitos trabalhos para consubstanciá-lo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar o linfonodo sentinela em pacientes portadoras de câncer na mama, localmente avançados, com axila clinicamente negativa após a quimioterapia neoadjuvante, utilizando azul patente, comparando-o com os linfonodos axilares não sentinelas.

2.2 Objetivos Específicos

1 quantificar a taxa de identificação do linfonodo sentinela;

2 avaliar o intervalo entre o término da quimioterapia e o ato cirúrgico;

3 quantificar a sensibilidade e taxa de falso-negativo da citologia intra-operatória do linfonodo sentinela em relação ao estudo de parafina dos linfonodos sentinelas;

4 quantificar a sensibilidade e taxa de falso-negativo da citologia intra-operatória do linfonodo sentinela em relação ao estudo anatomopatológico em parafina do linfonodos sentinelas e não sentinela;

5 quantificar a sensibilidade e taxa de falso-negativo da citologia intra-operatória e estudo histopatológico de parafina do linfonodo sentinela em relação ao estudo de parafina dos linfodos sentinelas e não sentinelas;

6 avaliar a validade do método da citologia intra-operatória do linfonodo sentinela na amostra da pesquisa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Validação de teste diagnóstico

3.2 Tamanho amostral

Foram encontrados na literatura indexada, vários estudos que forneceram sensibilidade da biopsia do linfonodo sentinela, tendo como padrão-ouro o estado do conteúdo linfático não-sentinela.

Das pacientes portadoras de câncer na mama, oriundas do Ambulatório de Mastologia do Complexo da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), no período 2004 a 2006 e que foram encaminhadas para quimioterapia neoadjuvante, 34 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo.

3.3 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Complexo MEAC-HUWC, localizado em Fortaleza, Estado do Ceará.

3.4 Critérios de inclusão

Para a realização do trabalho proposto, foram elegíveis as pacientes conforme os critérios de inclusão adiante delineados:

- pacientes com câncer de mama diagnosticado histologicamente por meio de biopsia de fragmento, incisional ou excisional estágio II (tumor maior ou igual a 4cm), III e IV e que apresentaram axila clinicamente negativa após quimioterapia neoadjuvante;
- doença multifocal ou unifocal;
- paciente que recebeu pelo menos um ciclo de quimioterapia pré-operatória com algum tipo de resposta: resposta clínica completa, parcial (maior que 50%), sem resposta ou progressão da doença;
- estado do receptor hormonal – não especificado;
- quimioterapia – FAC, FEC, AC ou AC-T (fluorouracil 500mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500mg/m², epirrubicina 60 mg/m², paclitaxel 175 mg/m²);
- radioterapia – não realizada radioterapia na mama;
- idade – maior de 18 anos e menor de 75; e
- sexo feminino.

3.5 Critérios de exclusão

- câncer inflamatório da mama;
- gravidez;
- história pregressa de hipersensibilidade ao azul patente;
- cirurgia axilar e biopsia incisional prévia que comprometam a drenagem linfática da mama; e
- axila positiva pós-quimioterapia.

3.6 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

Foi apresentado requerimento para aprovação da presente pesquisa junto ao Comitê de Ética e Pesquisa da MEAC, em 26 de fevereiro de 2007, protocolizado sob o número 75/06 e aprovado em reunião do dia 14 de dezembro 2006, conforme ofício número 022/07, dentro das normas legais que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional da Saúde, de acordo com a Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, e Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente (Anexo).

3.7 Período do estudo

A coleta dos indicadores preliminares da pesquisa deu-se no período de 13 de setembro 2004 a 27 de setembro de 2006, disponibilizando 04 turnos por semana para atendimento das pacientes que participaram do projeto piloto que selecionou as 34 que preencheram os critérios de inclusão.

3.8 Variáveis do estudo

- idade;
- tamanho do tumor;
- localização do tumor;
- estado da axila pré-quimioterapia;
- intervalo entre a data do término da quimioterapia e data do procedimento cirúrgico;
- esquema de quimioterapia;

- tipo de procedimento cirúrgico;
- número de linfonodos sentinelas identificados;
- estado citológico intra-operatório (*imprint*) do linfonodo sentinela;
- estado histopatológico parafina do linfonodo sentinela; e
- estado histopatológico parafina dos linfonodos não-sentinelas.

4 INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS

4.1 Ficha dos pacientes

Cada paciente incluída no estudo foi avaliada e os dados coletados foram registrados em ficha específica. (Apêndice A).

4.2 Coleta dos dados

Foram fontes de recolha dos indicadores preliminares desta pesquisa as 222 pacientes oriundas do Ambulatório do Serviço de Mastologia do Complexo Hospitalar Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) – Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC), matriculadas em prontuário médico no período determinado, com diagnóstico clínico de câncer de mama, e aplicado o estadiamento de câncer de mama localmente avançado, conforme normas da AJCC TNM T2 (acima de 4 cm) N0, T2N1-3, T3N0-3, T4a-b-cN1-3).

Estas foram encaminhadas a quimioterapia neoadjuvante e retornaram ao serviço após estes procedimentos. Destas, 34 pacientes foram incluídas globalmente no estudo, das quais foram colhidos os dados.

Mensurado o tumor com a utilização de tumorímetro, a paciente foi submetida a biopsia de mama (por fragmento, incisional ou excisional), com a finalidade de confirmar o diagnóstico histopatológico de câncer de mama (carcinoma ductal invasor ou carcinoma lobular invasor). Confirmado o diagnóstico histológico de câncer de mama, e sendo estas portadoras de doença localmente avançada, a quimioterapia neoadjuvante lhes foi indicada, utilizando-se o esquema de poliquimioterapia (FAC, FEC, AC ou AC-T (fluorouracil 500mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500mg/m², epirrubicina 60 mg/m², paclitaxel 175 mg/m²), no Serviço de Oncologia Clínica do Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), sito na rua Francisco Calaça, 1300, Bairro Álvaro Weyne, Fortaleza-CE.

Após a realização de cada ciclo de quimioterapia, as pacientes foram examinadas com o objetivo de ser observada a sua resposta clínica, avaliando-se a diminuição do tamanho do tumor e o estado axilar. As pacientes que apresentaram a axila clinicamente negativa após quimioterapia neoadjuvante foram convidadas a participar da pesquisa, compreendendo e assinando termo de consentimento livre e esclarecido sendo-lhes aplicada a ficha de coleta de dados.

4.3 Mapeamento linfático e identificação cirúrgica

As pacientes eleitas para a pesquisa submeteram-se ao procedimento cirúrgico. Após anestesia geral e cuidados operatórios, foi realizada administração de 01 (um) frasco-ampola de azul patente V (50 mg/ml) no volume de 02 ml de sal sódico do azul patente V-solução injetável, do Laboratório Guerbet, na região subareolar da mama afetada; procedimento realizado no transoperatório, dois minutos antes da incisão cirúrgica. Massagem delicada foi realizada no local de injeção do fármaco durante cinco minutos. Todas as pacientes foram submetidas a biopsia do linfonodo sentinela mediante incisão na prega anterior da axila ipsilateral ou por mero retalho superior da pele da mama extirpada.

Após a identificação do canal linfático aferente azul, este foi dissecado até a visualização do(s) linfonodo(s) sentinela(s). O linfonodo foi classificado sentinela quando assumiu a coloração azul, então, determinada pela impregnação do corante. Uma vez extirpado o linfonodo sentinela, este foi enviado para exame intra-operatório a fim de avaliarmos o seu comprometimento por células neoplásicas metastáticas.

4.4 Processamento anatomopatológico

4.4.1 Estudo intra-operatório

Foi realizado estudo citológico das superfícies de corte do linfonodo. Sendo o linfonodo sentinela menor do que 1,0 cm de largura e menor do que 0,5 cm de espessura, realizamos apenas um corte. Quando o linfonodo sentinela se mostrou maior, efetuamos

cortes com tamanhos permitidos e intervalos de 2 a 3mm, tendo sido avaliada cada superfície de corte.

4.4.2 Estudo histológico

Para avaliação histológica, as amostras de clivagem do linfonodo foram submetidas a processo de desidratação em álcool etílico, nas concentrações 80%, 90% e 100%, durante 1 hora em cada uma; diafanização em três mudanças de xileno com uma hora em cada uma; embebição em parafina para cortes histológicos; ponto de fusão 56°C a 60°C, inclusão em parafina para cortes histológicos; microtomia com micrótomo rotatório com corte de 5 micra e em seguida corada pelo método hematoxilina e eosina. Este estudo confirmou a ausência ou a presença de metástase no linfonodo sentinela.

Todas as pacientes foram submetidas a dissecação axilar completa, tendo o seu produto sido enviado para estudo histológico com a técnica de parafina. Os linfonodos não-sentinelas foram seccionados em duas partes e avaliados para a presença ou ausência de metástases, com objetivo de comparação com o linfonodo sentinela.

Após o procedimento cirúrgico, as pacientes foram encaminhadas para a propedêutica programada no pré-operatório (quimioterapia adjuvante, radioterapia e hormonioterapia, se indicada).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizado programa de análise estatística Excel.

Sensibilidade - número de pacientes com biopsia de linfonodo sentinela positivo, dividido pelo número de pacientes com metástases axilares.

Especificidade - número de pacientes com biopsia de linfonodo sentinela negativo, dividido pelo número de pacientes sem metástases axilares.

Valor preditivo positivo - número de pacientes com metástases axilares, dividido pelo número de pacientes com biopsia do linfonodo sentinela positivo.

Valor preditivo negativo - número de pacientes sem metástases axilares, dividido pelo número de pacientes com biopsia de linfonodo sentinela negativo.

Taxa de falso negativo - número de pacientes com biopsia do linfonodo sentinela negativo, dividido pelo número de pacientes com metástases axilares.

Taxa de falso positivo - número de pacientes com biopsia do linfonodo sentinela positivo, dividido pelo número de pacientes sem metástases axilares.

Acurácia - número de pacientes com biopsias dos linfonodos sentinela verdadeiramente positivos e verdadeiramente negativos, dividido pelo número de linfonodos sentinelas identificados.

Razão de verossimilhança positiva - a razão entre a sensibilidade e a taxa de erro falso-positivo.

Razão de verossimilhança negativa - a razão entre a taxa de erro falso-negativo e a especificidade.

Tabelas de contingência 2 x 2 serão utilizadas. Valores do P serão determinados usando teste exato de Fisher. Valores de P menores e iguais a 0.05 serão aceitos como estatisticamente significantes.

6 RESULTADOS

No período de 2004 a 2006, das pacientes encaminhadas para quimioterapia neoadjuvante, 34 preencheram os critérios de inclusão para a pesquisa, por terem apresentado axila negativa após a quimioterapia e foram submetidas a cirurgia proposta para o câncer na mama, biópsia do linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar, no Serviço de Mastologia do HUWC-MEAC.

6.1 Análise descritiva

A idade das pacientes estudadas variou entre 29-72 anos, com a idade média igual a 48,3 anos.

TABELA 1 - Distribuição da idade das pacientes estudadas

N	Idade Média	Dp	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
34	48,273	0,471	29	39,5	47,0	55,0	72

A maioria dos pacientes apresentou tamanho dos tumores entre 5.1 a 6.0cm (10 pacientes), sendo que as pacientes com T4b apresentaram percentagem de 29,4%.

TABELA 2 - Distribuição percentual e freqüência das pacientes segundo o tamanho dos tumores (classificação TNM).

Tamanho do tumor	N	%
T2	9	26,5
T3	14	41,2
T4a	1	2,9
T4b	10	29,4
Total	34	100,0

No início da pesquisa 70,6%, das pacientes tinham axila clinicamente positiva e 29,4% das axilas eram clinicamente negativas.

TABELA 3 - Estado axilar inicial na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.

Estado Axilar	N	%
N0	10	29,4
N1	23	67,6
N2	1	3,0
Total	34	100,0

O esquema de quimioterapia mais frequentemente utilizado foi FAC, tendo sido aplicado em 50% (17/34) das pacientes, seguido do AC, em 29,4% dos casos (10/34).

TABELA 4 - Esquema de quimioterapia utilizado na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.

Quimioterapia	N	%
AC	10	29,4
FAC	17	50,0
FAC e paclitaxel	2	5,8
FEC	2	5,9
FEC + paclitaxel	3	8,9
Total	34	100,0

O procedimento cirúrgico mais frequentemente realizado foi a mastectomia, em 97,1% (33/34).

O intervalo de tempo entre intervenção cirúrgica e a quimioterapia neoadjuvante variou entre 1,0 a 4,9 meses, sendo em média 1,7 (+/- 1,5) mês. O tempo de intervenção foi ótimo para 67,6% (23/34) das pacientes, o qual variou entre 1,0-1,57 mês (47) dias, ocorrendo em média 0,98 (+/-43) mês. Para o grupo das pacientes cujo tempo de intervenção cirúrgico foi retardado (32,4% dos casos), o tempo variou entre 2,2-4,9 meses, ocorrendo em média 3,1 (+/-0,83) meses (Tabela 5).

TABELA 5 - Intervalo de tempo entre intervenção cirúrgica e a quimioterapia na amostra de pacientes estudadas na MEAC-HUWC (N-34), em Fortaleza, submetidas a quimioterapia neoadjuvante e biópsia do linfonodo sentinela.

Tempo Intervenção Cirúrgica	N	%
Ótimo	23	67,6
Retardado	11	32,4
Total	34	100,0

Todas as pacientes foram submetidas à pesquisa do linfonodo sentinela, utilizando-se o corante azul patente, tendo sido encontrada taxa de identificação de 85,3% (29/34) dos casos, com falha na identificação em 5 pacientes. Nos casos em que ocorreu a identificação do linfonodo sentinela, o número de linfonodos variou entre 1 e 3, sendo o menos freqüente 03 linfonodos em 1,8% (4/29) e o mais freqüente apenas um linfonodo 58,6% (17/29) dos casos (Tabela 6).

TABELA 6 - Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes segundo a presença (identificado ou não identificado) de linfonodo sentinela.

Presença de Linfonodo Sentinela	N	%
Identificado	29	85,3
Não identificado	5	14,7
Total	34	100,0

TABELA 7 - Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes segundo o número de linfonodos sentinelas identificados.

Nº de Linfonodo Sentinela	N	%
1	17	58,6
2	8	27,6
3	4	13,8
Total	29	100,0

Para as pacientes com identificação de linfonodo sentinela (29 casos), 34,5% (10/29) casos foram positivos pela técnica do *imprint* e 37,9% pela parafina. Quando se considera o número de linfonodos sentinelas identificados, nota-se pelo diagnóstico *imprint* e parafina que, na identificação de um linfonodo, 76,5% (13/17) das pacientes em ambos os testes obtiveram diagnóstico negativo e 23,5% positivo. Na identificação de dois linfonodos, 75,0% (6/8) das pacientes foram identificados em ambos os testes positivos e 25,0% negativos. Quando 03 linfonodos sentinelas foram identificados, não ocorreram casos positivos em ambos os testes e 01 caso positivo apenas para a parafina e 03 negativos em ambos os testes (parafina e *imprint*) (Tabelas 8 e 9).

TABELA 8 – Distribuição de freqüência e porcentagem de pacientes com linfonodo sentinela positivo, segundo o teste diagnóstico utilizado.

	Teste de Diagnóstico			
	<i>Imprint</i>		Parafina	
	N	%	N	%
Negativo	19	65,5	18	62,1
Positivo	10	34,5	11	37,9
Total	29	100,0	29	100,0

TABELA 9 - Distribuição de frequência e porcentagem de pacientes com linfonodo sentinela positivo, segundo o teste diagnóstico utilizado e o número de linfonodos encontrados.

Técnica de Diagnóstico		N° de Linfonodos Sentinelas					
		1		2		3	
Imprint	Parafina	n	%	n	%	n	%
Negativo	Negativo	13	76,5	2	25,0	3	75,0
	Positivo	0	0,0	0	0,0	1	25,0
Positivo	Negativo	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Positivo	4	23,5	6	75,0	0	0,0
Total		17	100,0	8	100,0	4	100,0

Para o total das 34 pacientes, a técnica do linfonodo sentinela identificou 32,4% (11 casos) positivos e 67,6% negativos/não identificado.

Para os linfonodos não-sentinela, foi encontrado o número de linfonodos que variou entre 7 a 27, sendo que, pelo menos 50% das pacientes possuíam de 16 a 27. O número médio de linfonodos não-sentinela foi de 16,4 (+/- 4,8). Pelo teste da parafina, o número de linfonodos não-sentinela positivos variou entre 1,0 a 10,0 sendo em média 1,7 (+/- 2,8) linfonodos por paciente. Do número total de linfonodos não-sentinela por paciente, a porcentagem de linfonodos positivos variou entre 0,0% e 72,7% e pelo menos 25% das pacientes possuíam entre 14,1 a 72,7% dos linfonodos não-sentinelas diagnosticados como positivos (Tabela 10).

TABELA 10 - Distribuição de frequência e porcentagem de pacientes segundo o acometimento de linfonodos não sentinelas.

Acometimento de Linfonodo não-sentinela	N	%
Negativo	19	55,9
Positivo	15	44,1
Total	34	100,0

Avaliando-se a análise do tempo da intervenção cirúrgica e comparando-se com a idade em anos e utilização do tempo de intervenção cirúrgica em função da idade média por meio do teste t Student, foi encontrado que a idade média das pacientes diferia significativamente entre os grupos de pacientes com intervalo de procedimento ótimo e retardado ($p=0,209$). Foi evidenciado também que a média de porcentagem de linfonodos reconhecidos pela técnica do linfonodo sentinela difere significativamente entre os grupos de pacientes com intervenção cirúrgica ótimo e retardado.

Existe diferença significativa $p= 0,037$ no número médio do total de linfonodos observados entre o grupo de pacientes com tempo de cirurgia ótimo e retardado, sendo que, segundo os dados observados, o grupo de pacientes com tempo de intervenção cirúrgica ótimo possui em média o número total de linfonodos de $18,35 (\pm 0,88)$ e no grupo de pacientes com o tempo de intervenção cirúrgica retardado há $14,73 (\pm 1,55)$. (Tabela 11 e 12).

TABELA 11 - Distribuição da idade média das pacientes estudadas pela técnica de identificação do linfonodo sentinela e o intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica pelo teste t Student.

Intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica	n	Média de idade	Ep	p
Ótimo	23	46,636	2,310	0,209
Retardado	11	51,545	2,807	

* Quimioterapia

TABELA 12 - Distribuição do número de linfonodos estudados e reconhecidos pela técnica de identificação do linfonodo sentinela e o intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica pelo teste t Student.

Linfonodos e Intervalo de tempo entre o término da Qt* e a intervenção cirúrgica	N	Linfonodos	Ep	p
Total de Linfonodos				
Ótimo	23	18,35	0,88	0,037
Retardado	11	14,73	1,55	
Linfonodos reconhecidos pelo LS**				
Ótimo	23	8,94	1,23	0,192
Retardado	11	6,16	1,58	
LNS*** positivos do total dos LNS				
Ótimo	23	9,32	3,84	0,314
Retardado	11	16,98	7,32	

* Quimioterapia

** Linfonodo sentinela

*** Linfonodo não sentinela

Segue-se a distribuição dos resultados obtidos de todos os casos, por intervalo cirúrgico. As pacientes com o tempo de intervenção retardada apresentaram taxa de identificação maior do que no intervalo ótimo e uma taxa de não identificação do linfonodo em 27,3% no grupo de pacientes com o intervalo retardado (Tabela 13).

TABELA 13 - Distribuição de frequência e percentagens das pacientes segundo a técnica da identificação dos linfonodos sentinela pelo *imprint* e parafina e o tempo decorrido entre o término da Qt e a intervenção cirúrgica.

Por Tempo de Intervenção Cirúrgica, distribuição dos Resultados obtidos					
Diagnóstico pela Técnica	Tempo de Intervenção Cirúrgica				P ^(*)
	Ótimo		Retardado		
	N	%	N	%	
Linfondo. Sentinela					
Negativo	15	65,2%	4	36,4%	
Positivo	6	26,1%	4	36,4%	
Não identificado	2	8,7%	3	27,2%	
Total	23	100,0%	11	100,0%	
Linfonodo. Sentinela pelo <i>imprint</i>					
Negativo	15	71,4%	4	50,0%	0,390
Positivo	6	28,6%	4	50,0%	
Total	21	100,0%	8	100,0%	
Linfonodo. Sentinela pela parafina					
Negativo	14	66,7%	4	50,0%	0,433
Positivo	7	33,3%	4	50,0%	
Total	21	100,0%	8	100,0%	
Linfonodo. Sentinela (<i>imprint</i> + parafina)					
Negativo/não é identificado	16	69,6%	7	63,6%	1,000
Positivo	7	30,4%	4	36,4%	
Total	23	100,0%	11	100,0%	
Parafina linfonodo não-sentinela					
Negativo	15	65,2%	4	6,4%	0,151
Positivo	8	34,8%	7	63,6%	
Total	23	100,0%	11	100,0%	
Diagnóstico final da parafina					
Negativo	14	60,9%	4	36,4%	0,274
Positivo	9	39,1%	7	63,6%	
Total	23	100,0%	11	100,0%	

(*) Teste Exato de Fisher

6.2 Análise dos testes entre *imprint*, parafina do linfonodo sentinela e linfonodos não-sentinelas

No que concerne o sub-grupo de pacientes com linfonodos positivos, foi encontrado o que se delineia adiante.

Teste 1 – Tendo em vista o teste do *imprint* nos linfonodos sentinelas identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos sentinelas identificados;

Tem-se:

Pela tabela abaixo, observa-se que, usando como padrão-ouro o teste da parafina no grupo de linfonodos sentinelas, estima-se que o teste *imprint* para os linfonodos identificados na técnica dos linfonodos sentinelas possui uma sensibilidade e especificidade respectivamente igual a 90,91% e 100,0%. Existindo, nessa população, 47,0% de pacientes com linfonodos positivos, estima-se que 7,46% dos resultados do *imprint* sejam falso-negativo e 0,0% falso-positivo.

TABELA 14 - Análise do *imprint* na técnica linfonodo sentinela como padrão-ouro a parafina do linfonodo sentinela para o diagnóstico de identificação de Linfonodos positivos.

Sensibilidade	Especificidade	VPP	FP	VPN	FN	VP	RVP	RVN
90,91%	100,00%	100,00%	0,00%	92,54%	7,46%	95,73%		0,09

VPP= valor de predição positiva; FP = falsos positivos; VPN = valor de predição negativa; FN = falsos negativos; VP = valor de predição (acurácia); RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa.

A acurácia do *imprint* é estimada em 95,73% e ainda, no **grupo** de pacientes **com linfonodos negativos**, a chance de ocorrer um diagnóstico negativo é 11 (= 1/RVN) vezes a de ter o mesmo diagnóstico no grupo de pacientes **com linfonodos positivos**.

Teste 2 – Se o teste do *imprint* nos linfonodos sentinelas identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos sentinela e não-sentinela; tem-se:

Pela tabela abaixo, no grupo de linfonodos sentinelas identificados observa-se que, usando como padrão-ouro o teste da parafina no grupo de linfonodos sentinelas e não-sentinelas, estima-se que o teste *imprint* para os linfonodos identificados possuía sensibilidade e especificidade, respectivamente, iguais a 76,92% e 100,0%. Existindo, nessa população, 47,0% de pacientes com linfonodos positivos, então, tem-se que 16,99% dos resultados do *imprint* sejam falso-negativos e 0,0% falso-positivo.

TABELA 15 - Análise do *imprint* na técnica linfonodo sentinela como padrão-ouro a parafina do linfonodo sentinela e não-sentinelas para o diagnóstico de identificação de Linfonodos positivos.

Sensibilidade	Especificidade	VPP	FP	VPN	FN	VP	RVP	RVN
76,92%	100,00%	100,00%	0,00%	83,01%	16,99%	89,15%		0,23

VPP= valor de predição positiva; FP = falsos positivos; VPN = valor de predição negativa; FN = falsos negativos; VP = valor de predição (acurácia); RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa.

A acurácia do *imprint* foi estimada em 89,15% e, ainda, no **grupo** de pacientes **com linfonodos negativos**, a chance de ocorrer um diagnóstico negativo é 4,33 (= 1/RVN) vezes a de ter o mesmo diagnóstico no grupo de pacientes **com linfonodos positivos**.

Teste 3- Considerado o teste da parafina + *imprint* nos linfonodos sentinelas identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos sentinelas e não sentinelas:

Tem-se:

TABELA 16 - Valores de validação dos testes *imprint* + parafina para diagnóstico de linfonodos positivos na técnica do LS.

Sensibilidade	Especificidade	VPP	FP	VPN	FN	VP	RVP	RVN
84,62%	100,00%	100,00%	0,00%	87,99%	12,01%	92,77%		0,15

VPP= valor de predição positiva; FP = falsos positivos; VPN = valor de predição negativa; FN = falsos negativos; VP = valor de predição (acurácia); RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa.

Pela tabela acima, no grupo de linfonodos identificados no linfonodo sentinela, se observa que, usando como padrão-ouro o teste da parafina no grupo de linfonodos sentinelas e não-sentinelas, então se encontra que o teste *imprint* + parafina para os linfonodos identificados na técnica dos linfonodos sentinelas possuía sensibilidade e especificidade respectivamente iguais a 84,62% e 100,0%. Existindo, nessa população, 47,0% de pacientes com linfonodos positivos, então se estima que 12,01% dos resultados do *imprint* + parafina sejam falso-negativos e 0,0% falso-positivo.

A acurácia do *imprint* + parafina foi estimada em 92,77% e, ainda, no **grupo** de pacientes **com linfonodos negativos**, a chance de ocorrer um diagnóstico negativo é 6,5 (= 1/RVN) vezes a de ter o mesmo diagnóstico no grupo de pacientes com **linfonodos positivos**.

Verificando se existe diferença entre as sensibilidades dos testes T2 e T3, como segue:

Para os testes T2 e T3 observa-se:

TABELA 17 - Diferença entre as sensibilidades dos testes T2 e T3.

Padrão-ouro	Parafina linfonodo não sentinela	Parafina linfonodo sentinela	<i>Imprint</i> linfonodo sentinela	N
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	1
		Negativo	Negativo	16
Positivo	Negativo	Não identificado	Não identificado	2
		Positivo	Positivo	1
		Positivo	Negativo	0
		Negativo	Positivo	0
		Negativo	Negativo	2
		Positivo	Positivo	9
		Negativo	Negativo	3
Total				34

Pelo Índice de Kappa, para os testes T2 e T3, estima-se uma concordância igual a 0,755 ($\pm 0,228$).

TABELA 18 - Teste de igualdade de sensibilidade e concordância entre os testes.

Testes	Sensibilidade	p^(*)	Índice de Kappa
T2	76,92	1,000	0,755 ($\pm 0,228$)
T3	84,62		

^(*) Teste de MacNemar

7 DISCUSSÃO

7.1 Taxa de identificação

No grupo de pacientes da MEAC-HUWC, utilizando apenas o azul patente como traçador, a taxa de identificação foi de 85,3% (29/34). Este resultado não difere dos achados da literatura, quando esta apresenta taxas de identificação entre 72 % a 100%.

Estudo de biopsia de linfonodo sentinela realizado por Mc Masters *et al.* (2000) no qual foram estudados 806 pacientes, obteve taxa de identificação utilizando azul patente ou radiocolóide de 86%, e, quando associou os dois métodos, este apresentou taxa de identificação de 90%, contudo não houve diferença estatisticamente significativa quando os métodos foram comparados. Krag *et al.* (1998), estudando 443 pacientes utilizando radiofármaco, apresentaram taxa de identificação de 93%. Estas duas séries se reportam a pacientes não submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Quando a quimioterapia primária foi utilizada, a taxa de identificação do linfonodo sentinela variou de 83 a 98 % (XING *et al.*, 2004). Shen *et al.* (2007) apresentou taxa de identificação de 92,8%, utilizando azul patente e radiofármaco concomitantemente.

Mamounas *et al.* (2005), em 428 pacientes, utilizaram em 15% radiocolóide, 30% o azul patente e a combinação dos dois métodos em 55%. A taxa de identificação foi de 85%. A taxa de identificação, quando utilizado apenas o radiocolóide, foi de 90%, combinação com os dois métodos de 88% e apenas o azul patente de 77%, não havendo diferença significativa na taxa de sucesso, de acordo com tamanho do tumor, estado clínico linfonodal ou idade.

Kinoshita *et al.* (2006) demonstraram taxa de identificação de 93,5%, utilizando métodos combinados com azul patente e radiocolóide.

Entre os autores que utilizaram apenas o azul patente com traçador, Stearns *et al.* (2002), apresentaram sucesso na identificação do linfonodo sentinela em 85% dos casos.

Schwartz *et al.*, utilizando apenas o azul patente como traçador, demonstraram taxa de identificação de 100%.

Com relação aos dados de identificação do linfonodo sentinela, a taxa de sucesso na identificação acima de 90% e a taxa de falso-negativos não mais do que 10% são resultados razoáveis para a validação dos ensaios (CODY III, 2001).

7.2 Número de pacientes do estudo

A maioria dos trabalhos procede de única instituição, sendo destituídos de casuística com grande número de participantes (MAMOUNAS *et al.*, 2005). O número de pacientes incluídas na amostra da MEAC-HUWC foi de 34. Avaliando-se a literatura, a quase totalidade dos trabalhos publicados sobre o tema inclui número de pacientes entre 14 e 77. Kinoshita *et al.* (2006) apresentou casuística de 77 pacientes apenas a casuística de Mamounas *et al.* (2005) apresentou número de 428 pacientes estudadas, sendo o mais significativo dos trabalhos.

7.3 Idade

Mammounas *et al.* (2005), em sua análise relataram que 56,8% das pacientes estudadas tinham mais de 50 anos de idade e não encontraram diferença na identificação do linfonodo sentinela conforme a idade da paciente, embora alguns estudos demonstrem que pacientes com idade acima de 50 anos possuam menor taxa de identificação do linfonodo sentinela. Os mesmos autores, na sua casuística, demonstraram uma taxa de identificação do linfonodo sentinela semelhante para as idades em 85%. Shen *et al.* apresentaram idade média das pacientes de 49 anos. Kinoshita *et al.* (2006) encontraram a variação de idade entre 27 e 75 anos, apresentando idade média de 51,1 (SHEN *et al.*, 2007).

A média de idade encontrada no grupo estudado na MEAC-HUWC foi de 48,3 anos (29-72 anos). Os dados encontrados na amostra da MEAC-HUWC são semelhantes aos

da literatura, não havendo diferença de identificação do linfonodo sentinela de acordo com faixa etária.

7.4 Tamanho do tumor

Com relação ao tamanho do tumor pré-quimioterapia, Mamounas *et al.* (2005) não encontraram diferença no tamanho do tumor nem na taxa de identificação do linfonodo. A maioria dos tumores encontrados na série de Mamounas *et al* foi de tumores de 2,1 a 4,0 cm, com taxa de identificação de 85,6% para este grupo de pacientes. Avaliando-se o tamanho dos tumores, não houve diferença no trabalho dos referidos autores no que diz respeito ao tamanho dos tumores e à taxa de identificação, embora tumores maiores do que 4 cm tenham alta prevalência de linfonodos positivos na axila.

Outros autores, como Kinoshita *et al.* (2006), apresentaram dados em que 65% das pacientes tinham tumores até 5 cm, não havendo diferença na taxa de identificação do linfonodo sentinela.

Para O’Hea *et al.* (1998), contudo, houve uma correlação de falso-negativo e tamanho do tumor. Esta série, entretanto, mostrou uma experiência inicial do serviço com taxa de identificação de 75% para a utilização do azul patente. Análise efetuada por Xing *et al.* (2004) evidenciou que muitos trabalhos apresentam tumores menores do que 5 cm.

Kinoshita *et al.* (2006) demonstraram no seu trabalho dados em que 65% das pacientes tinham tumores até 5cm (T2) e 31,2% tumores acima desta mensuração (T3).

Piato *et al.* (2003) apresentaram dados em que todos os seus pacientes apresentavam tamanho de tumores mais precoces, sendo 60% dos seus pacientes classificados como em estágio tumoral T1.

Na pesquisa em questão, a maioria dos pacientes apresentou tumores acima de 5 cm ou que infiltravam pele, totalizando 25, com tumores localmente avançados, perfazendo 73,5% dos pacientes. O estadiamento tumoral não alterou a taxa de identificação do linfonodo

sentinela pós-quimioterapia na amostra estudada na MEAC-HUWC. Em relação ao estadiamento, os achados desta pesquisa são semelhantes aos encontrados na Índia, quando, 50% a 70% de todos os cânceres apresentam doença localmente avançada (VOLM e FORMENTI, 2005), enquanto na maioria dos países desenvolvidos os tumores são encontrados em estádios mais precoces.

7.5 Número de linfonodos identificados

Na série de Stearns, o número médio de linfonodos identificados foi de dois linfonodos (STEARNS *et al.*, 2002).

Os métodos de identificação podem lograr detecção do linfonodo sentinela correspondente a 1,8 +/- 1,1 linfonodo (AIZEN *et al.*, 2005).

Shen *et al.* (2007) encontraram variação de número de linfonodos sentinelas identificados de 1 a 10 linfonodos, com média de 2. Mamounas *et al.* (2005) apresentaram taxa de identificação de 85%, com número de linfonodos sentinelas removidos, que variou de 1 a 12 linfonodos. Nesta série, 40,5% dos pacientes tiveram remoção de um linfonodo; 27% dos pacientes, 02 linfonodos; 14,6%, 03 linfonodos e em 17,4%, mais de quatro linfonodos.

Na amostra, a maioria das pacientes apresentou identificação de apenas um linfonodo sentinela (58,6%) Esses dados são semelhantes aos encontrados na literatura. A quimioterapia neoadjuvante parece proporcionar maior número de linfonodos sentinelas identificados, possivelmente pelo efeito da quimioterapia nos canais linfáticos e/ou nos linfonodos axilares, com aparecimento de vias alternativas.

7.6 Imprint e parafina do linfonodo sentinela

A recomendação da avaliação intra-operatória do linfonodo sentinela, segundo reunião de Consenso do College of American Pathologists em 1999, Fitzgibbons *et al* (2000) apud Barros *et al* (2007), é a utilização da macroscopia e da citologia por contato (*imprint*),

evitando-se o estudo histopatológico de congelação, pela perda do tecido que pode ocorrer. Segundo Dabbs *et al.* (2004), avaliando 1576 linfonodos, obtidos de 748 casos de biopsias de linfonodo sentinela por meio de citologia de contato, e depois corados com HE, encontraram sensibilidade de 45%, para a citologia intra-operatória.

Quando, porém, são utilizados criostatos, a preservação da arquitetura do linfonodo pode ser mantida e a identificação de metástases pode ser facilitada. A técnica é mais demorada e de custo elevado, podendo proporcionar tempo de 45 a 60 minutos por linfonodo sentinela (MARTELOTTO; JAPAZE, 2005).

No estudo, a técnica do *imprint* identificou 34,5% (10/29) dos casos positivos e o exame de parafina identificou 37,9%. Quando se compara o teste do *imprint* com a parafina dos linfonodos sentinelas identificados, obtem-se sensibilidade de 90,91%, com falso negativo de 7,46% e acurácia de 95,73%. Estes valores apresentam resultados semelhantes à literatura, estimulando a utilização do exame citológico intra-operatório em detrimento do estudo de congelação, quando algum material pode ser danificado durante o procedimento. Vale ressaltar que a técnica do *imprint* proporciona limitação, principalmente quando se busca a identificação de micrometástases (BUZAID; BUZAID; CARAELLI FILHO, 2007). Estas micrometástases podem ser identificadas no exame de parafina ou imuno-histoquímica posteriormente.

7.7 Linfonodo não-sentinela

Quando foram estudados os linfonodos não-sentinelas no grupo da MEAC-HUWC, o número médio de linfonodos não-sentinelas identificados foi de 16,4 (+/- 4,8); onde 25% das pacientes possuíam entre 14,1 a 72,7% dos linfonodos não sentinelas diagnosticados como positivos, com diagnóstico de linfonodos positivos em 47,1% (16/34) das pacientes.

Giuliano *et al.* (1994), quando estudaram 114 pacientes não submetidos a quimioterapia neoadjuvante, avaliaram 751 linfonodos, dentre os quais 688 linfonodos não-sentinelas (91,7%), com achados positivos em 13,5%. Este número difere dos achados do

grupo da MEAC-HUWC, pois 59,8% dos pacientes da amostra de Giuliano *et al* eram portadores de tumores T1 e 21,3% T2, proporcionando estado histológico positivo da axila em 35,6% das pacientes.

O efeito do comprometimento linfonodal proporciona dados importantes, pois há um declínio da sobrevida com o aumento do número de linfonodos comprometidos. Quando pacientes apresentaram tumores entre 2,0 a 4,9 cm de diâmetro, a sobrevida diminuiu de 89,4% para pacientes com linfonodos negativos para 79,9% para pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos e 58,7% para pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos, segundo trabalhos de Carter *et al.* (1989).

7.8 Intervalo entre o término da quimioterapia e ato operatório

Um dado importante encontrado nesta pesquisa foi a diferença estatisticamente significativa do número médio do total de linfonodos observados entre o grupo de pacientes com intervalo de tempo ótimo e retardado ($p=0,037$) entre o término da quimioterapia e o ato operatório, utilizando test t Student, sendo que o grupo de pacientes com tempo de intervenção cirúrgica ótimo apresentou média de linfonodos 18,35 (+/- 0,88). A média da percentagem de linfonodos reconhecidos pela técnica do linfonodo sentinela diferem significativamente, $p=0,192$ entre o grupo de pacientes com tempo de intervenção cirúrgica ótimo e retardado. O mesmo ocorreu no estudo entre a idade média das pacientes, que diferiram significativamente entre os grupos com intervenção cirúrgica ótimo e retardado ($p=0,209$). Não foi encontrada na literatura estudada esta variável, do tempo de intervalo entre o término da quimioterapia e o início do procedimento cirúrgico.

7.9 Comparação da identificação do *imprint* e parafina do linfonodo sentinela

Vários estudos reportaram os resultados de pacientes submetidos a biopsia do linfonodo sentinela, após quimioterapia neoadjuvante, em diversos centros.

QUADRO 1- Características do teste do linfonodo sentinela, após quimioterapia neoadjuvante

Autor	N	Falso Negativo (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia	Taxa de identificação (%)
Breslin	51	12	88	100	100	86	93	84
Nason	15	33	67	100	100	57	77	87
Fernandez	40	22	80	100	100	77	88	85
Haid	33	0	100	100	100	100	100	88
Tafra	29	0	100	NA	NA	NA	NA	93
Balch	26	7	93	100	100	92	96	96
Mamounas	428	11	89	100	100	93	96	85
Stearns	26	6	94	100	100	88	96	88
Brady	14	0	100	100	100	100	100	93
Julian	34	0	100	100	100	100	100	91
Piato	42	17	83	100	100	88	93	98
Schwartz	21	9	91	100	100	90	95	100
Vigário	37	19,4	NA	NA	NA	72	80,6	91,3
Kang	54	11	89	NA	NA	80	89	72
Lang	53	4	96	NA	NA	96	98	94
Reitsamer	30	11	93	100	100	91	96,2	86,7
Shen	69	25	65,8	100	100	61,5	67,9	92,8
Kinoshita	77	11,1	NA	NA	NA	NA	95,8	93,5
Aguiar	34	12,01	84,62	100	100	87,99	92,77	85,3

Estudos realizados em única instituição ou estudos multicêntricos têm sido conduzidos para avaliar a eficácia e acurácia do mapeamento linfático na identificação de um ou mais linfonodos sentinelas e a acurácia dos linfonodos sentinelas na predição correta do estado axilar. Segundo Mamounas *et al*, a taxa de identificação do linfonodo sentinela demonstrada foi mais de 90%, com falso-negativos de 8,4% em meta-análise envolvendo 69 estudos em que foram avaliadas cerca de 10.000 pacientes com câncer de mama operáveis (MAMOUNAS, 2003).

Esses trabalhos incluem pacientes com tumores operáveis, bem como cânceres localmente avançados, com variabilidade na taxa de falso-negativo. Inicialmente, estes trabalhos possuem pequena amostra que proporcionou um número de pacientes estudados entre 13 e 77 pacientes. A amostra da MEAC-HUWC foi de 34 pacientes.

A taxa de falso-negativo da biopsia do linfonodo sentinela foi bastante variável, compreendendo intervalo de 0% a 33%, levando diferentes conclusões sobre a acurácia do método.

Breslin *et al.* (2000), do M.D. Anderson Cancer Center, reportou estudo de 51 pacientes com estágio II ou III para câncer de mama e que receberam doxorrubicina com quimioterapia neoadjuvante. Utilizou azul patente apenas ou em combinação com colóide marcado com tecnécio. Quando o azul patente, sozinho, foi utilizado nas primeiras 17 pacientes a taxa de identificação foi de 64,7%, mas, quando ele utilizou a combinação com radio colóide, a taxa de identificação aumentou para 94,1%. A taxa de falso-negativo foi de 12%. Os autores concluíram que a biopsia do linfonodo sentinela proporciona acurácia após a quimioterapia neoadjuvante e seria um potencial caminho para guiar o tratamento axilar das pacientes com axila negativa após quimioterapia neoadjuvante.

Na série da University of Washington, Nason *et al.* (2000) utilizaram 15 pacientes submetidas ao mapeamento linfático após quimioterapia neoadjuvante, encontraram taxa de falso-negativo de 33%. Foi concluído nesta série que a quimioterapia neoadjuvante foi associada com taxa de falso-negativo inaceitável para biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante. Este estudo apresentou um número pequeno de pacientes, o que impede de inferir conclusões.

Julian *et al.* (2001), do Alleghny General Hospital, reportaram série de 31 pacientes com estágio I ou II para câncer de mama e que foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela. O estudo não encontrou falso-negativo pelo método de hematoxilina eosina ou por imuno-histoquímica, portanto o linfonodo sentinela pôde prever com boa acurácia o estado metastático da axila.

Stearns *et al.* (2002), do Lombardi Cancer Center, avaliaram a biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em 34 pacientes que receberam

quimioterapia neoadjuvante. A taxa de falso-negativo foi de 14,3%. Quando, porém, o grupo de pacientes portadores de cânceres inflamatórios foi excluído, a taxa de falso-negativo foi de 6%. A acurácia global foi de 96%.

Fernandez *et al.* (2001), do Bellvitge Hospital, em Barcelona, Espanha, avaliaram a acurácia da linfocintilografia mamária e localização com gama-probe na localização do linfonodo em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante em 40 pacientes com câncer de mama. Utilizaram a injeção peritumoral. O estudo apresentou taxa de falso-negativo de 22%. Os autores não recomendaram a utilização do método em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

Haid *et al.* (2001), do Landeskrankenhaus Feldkirch na Áustria, examinaram 33 pacientes submetidas a biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante. O mapeamento linfático foi feito com injeção peritumoral de albumina marcada com tecnécio ou azul patente. Não ocorreu falso-negativo e os autores relataram que o método pode ser aplicado para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Piato *et al.* (2003), do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade da Escola Médica de São Paulo, Brasil, apresentaram série de 42 pacientes submetidas a biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante, com administração peritumoral de dextran, marcado com tecnécio com taxa de falso-negativo de 17% e acurácia de 93%. A injeção do radiofármaco na área peritumoral pode apresentar diminuição da acurácia e taxa de identificação do linfonodo sentinela.

Shen *et al.* (2007), do M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, apresentaram uma casuística de 69 pacientes, com baixa sensibilidade e valor preditivo também baixo, respectivamente, 65,8% e 61,5%. A taxa de falso-negativo foi muito elevada, de 25%. Este autor apresentou limitações no protocolo e na equipe cirúrgica (SHEN *et al.*, 2007). Além do exposto, o estudo apresentou amostra pequena e que poderia corroborar seus dados. No seu estudo, ele inclui todos os pacientes com linfonadenopatia axilar residual após a quimioterapia neoadjuvante, um dos fatores que podem concorrer para os seus dados estatísticos.

Kinoshita *et al.* (2006), do National Cancer Center Hospital de Tóquio, apresentaram desenho de estudo em que 77 pacientes, dos quais 76 foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante utilizando esquema quimioterápico com 5-fluorouacil, epirrubina e ciclofosfamida associado a ciclos de paclitaxel e apenas 01 paciente foi submetida à paclitaxel como único medicamento. Referidos autores utilizaram o exame clínico como método para avaliar a resposta à quimioterapia e obtiveram taxa de identificação de 93,5% e falso-negativo de 11,1%, concluindo que o método utilizado por ele proporcionou uma acurácia adequada para tumores grandes com axila clinicamente positiva antes da quimioterapia.

Mamounas *et al.* (2005) avaliaram pacientes submetidos a biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante. Nesse estudo, o mapeamento linfático foi feito com radiocolóide em 15%, azul patente em 30% e combinado em 55%. A taxa de falso-negativo foi de 11%. A acurácia foi de 96%, principalmente nos pacientes que apresentaram resposta patológica completa.

Na casuística da MEAC-HUWC, foi utilizado o exame clínico como parâmetro da resposta à terapia quimioterápica pré-operatória. A sensibilidade do método, quando foi avaliada a técnica de *imprint* e parafina e como padrão-ouro a parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas encontrada no grupo da MEAC-HUWC, foi de 84,62%, com taxa de falso-negativo de 12,01%. O valor preditivo negativo encontrado foi 87,99% com acurácia de 92,77%. A taxa de identificação foi de 85,3%. Os dados encontrados no grupo são comparáveis aos dos trabalhos avaliados, proporcionando boa acurácia do método para os tumores localmente avançados e que foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante e biopsia do linfonodo sentinela.

A variabilidade na eficácia e acurácia da biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante corrobora a necessidade de avaliar a conduta em séries maiores.

7.10 Comparação entre *imprint* e parafina de linfonodos sentinelas e não-sentinelas

7.10.1 Teste 1 - teste do *imprint* nos linfonodos identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos-sentinelas identificados

Avaliando-se os dados da amostra de pacientes da MEAC-HUWC, quando fora comparado os dados do *imprint* do linfonodo sentinela e o estudo de parafina do linfonodo sentinela, encontrou-se sensibilidade de 90,91%, valor preditivo negativo de 92,54%, falso-negativo de 7,46% e acurácia de 95,73%. Esses dados, quando confrontados com as análises da literatura, demonstram um teste adequado com taxas que se encontram dentro dos padrões avaliados por Cody (2001), no que diz respeito à validação de métodos para biopsia do linfonodo sentinela. A citologia intra-operatória do linfonodo sentinela proporciona acurácia adequada quando comparada com o estudo de parafina do linfonodo sentinela.

7.10.2 Teste 2 - teste do *imprint* nos linfonodos identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas

Avaliando-se a amostra de pacientes estudados na MEAC-HUWC, e realizando teste do *imprint* nos linfonodos sentinela identificados e o padrão-ouro a parafina dos linfonodos sentinela e não-sentinela, obteve-se sensibilidade de 76,92%, com taxa de falso-negativo de 16,99%. A acurácia foi estimada em 89,15% no grupo de pacientes com linfonodos negativos. Os dados mostram que o teste do *imprint* demonstra que ocorreu diminuição da sensibilidade em comparação aos dados da literatura, com taxa elevada de falso-negativo, não obstante os trabalhos avaliados na literatura são destituídos de avaliação apenas o *imprint* como teste diagnóstico. O estudo realizado na MEAC-HUWC, em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, e posterior biopsia do linfonodo sentinela, avalia apenas o teste do *imprint*, proporcionando dados importantes para a utilização da citologia intra-operatória do linfonodo sentinela, demonstrando nesta amostra que a utilização apenas do *imprint* como proposta de avaliação do linfonodo sentinela proporciona baixa sensibilidade e alta taxa de falso-negativo, o que impede a conservação da axila com base apenas no resultado do *imprint*.

7.10.3 Teste 3 - teste da parafina e *imprint* nos linfonodos sentinela identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina nos linfonodos sentinelas e não-sentinelas

Quando testado o estudo do *imprint* e parafina nos linfonodos sentinelas identificados e como padrão-ouro o estudo da parafina dos linfonodos sentinela e não-sentinela, foram obtidos sensibilidade de 84,62%, valor preditivo negativo de 87,99% e acurácia de 92,77%. A taxa de falso-negativo foi de 12%. Estes dados são semelhantes aos demais estudos, mostrando que o método utilizado na amostra estudada apresenta resultados que podem ser adicionados à literatura. Estes dados incorporam o estudo histopatológico da parafina aos linfonodos sentinelas. Esta alteração importante dar-se principalmente pela pequena população amostral, e isso é claramente evidente com o ocorrido de taxa de sensibilidade, valor preditivo e taxa de falso-negativo, pois ocorre grande variação de resultados. Esses dados já foram evidenciados, quando comparados com a literatura.

O estudo de congelação para os linfonodos sentinelas pode ser questionado. Veronesi *et al* estudaram secções de congelamento em 107 casos de linfonodo sentinela e em 83,2% dos casos, foram confirmados por estudo histológico por parafina, (VERONESI; PAGANELLI; GALIMBERTI, 1997), com falso-negativo para o diagnóstico intra-operatório de 17%, pois focos de micrometástases foram encontrados no estudo de parafina; taxa esta muito elevada, fator limitador para o procedimento da biopsia do linfonodo sentinela.

Embora o uso da biopsia do linfonodo sentinela tenha aumentado, vários cirurgiões realizam o procedimento sem dissecação completa da axila, tornando o método aceito como preditor do estado da axila, em pacientes não submetidos a linfadenectomia axilar. O mesmo processo que é aplicado em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante e dados para avaliar recorrência local e sobrevida global têm que ser estabelecidos. É importante enfatizar que somente uma pequena proporção de pacientes com cânceres operáveis irão receber quimioterapia neoadjuvante, tornando um ensaio clínico mais difícil. No nosso meio, a proporção de pacientes com tumores localmente avançados é maior, portanto, em estádios mais avançados, limitando mais ainda a utilização da biopsia do linfonodo sentinela.

Os resultados encontrados são altamente variáveis, principalmente com estudos com pequeno número amostral. Conclusões errôneas poderão ser tomadas. A maioria das

séries teve número pequeno de pacientes e taxas variáveis de falso-negativo para linfonodo sentinela, podendo levar a conclusões diferentes.

Se for avaliada a série reportada por Nason *et al.* (2000), a biópsia do linfonodo sentinela apresentou falso-negativo de 33% (3/9) com acurácia inaceitável; dois pacientes a menos diminuiriam a taxa de falso-negativo para 11%. Pela mesma analogia, no estudo de Julian *et al.* (2001), dois a mais pacientes com falso-negativo iriam elevar a sua taxa falso-negativo de 0% a 18% (MAMOUNAS, 2003).

A experiência multicêntrica representa um cenário real da situação, quando a contribuição coletiva de muitos cirurgiões com diferentes níveis de experiência com linfonodo sentinela pode proporcionar uma vantagem no estudo da biópsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Uma vantagem em potencial da biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante é que, por definição, o tumor primário estaria intacto no momento do procedimento do linfonodo sentinela. Por outro lado, quando a biópsia do linfonodo sentinela é feita após o diagnóstico do câncer, alguns pacientes terão feito biópsia excisional na mama, podendo proporcionar diminuição da taxa de identificação do linfonodo sentinela.

Kinoshita *et al.* (2006), encontraram taxa de identificação elevada de 93,5%. Quando os referidos autores estudaram a taxa de identificação do linfonodo sentinela em pacientes com axila clinicamente negativa antes da quimioterapia neoadjuvante, a taxa de identificação foi mais elevada (97,6%) em comparação com os pacientes com axila clinicamente positiva (88,6%). Essa diferença, contudo, não foi estatisticamente significativa.

Deve ser ressaltado o fato de que protocolos clínicos utilizando quimioterapia neoadjuvante com antracíclico e ciclofosfamida têm propiciam esterilização da axila em torno de 30% dos pacientes (FISHER *et al.*, 1997). A utilização dos taxanos aos esquemas de quimioterapia, proporcionou elevação na taxa de conversão em 40% (MAMAOUNAS *et al.*, 2005). Mais esquemas de quimioterapia serão utilizados, proporcionando maiores taxas de conversões para axila livres de metástases. Os taxanos têm feito parte como terapia adjuvante nos pacientes com axila positiva. A utilização dos taxanos nos pacientes com doença localmente avançados mostra uma boa atividade. Embora o estudo do NSAPB B-27 e o

German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study Group (GERPARDUO) não tenham limitado o estudo em pacientes com doença localmente avançada, a utilização do taxano no esquema de quimioterapia neoadjuvante parece ser razoável. Avaliando-se o esquema empregado na amostra estudada, observa-se que um número pequeno de pacientes submeteu-se à utilização de taxanos (paclitaxel - 5/34).

Questões adicionais devem ser apropriadamente expressas, principalmente no que diz respeito à utilização de quimioterapia neoadjuvante e conservação da mama. Apenas uma paciente (1/34), o que correspondeu a 2,9%, fora submetida a quadrantectomia na amostra estudada. A quimioterapia neoadjuvante proporciona maior taxa de preservação da mama em cânceres operáveis (FISHER *et al.*, 1997). Trabalhos evidenciam a preservação da mama, que varia em 22%-89% dos pacientes após a quimioterapia neoadjuvante (CHARFARE; LIMONGELLI; PURUSHOTHAM, 2005).

Todas as pacientes apresentavam tumores localmente avançados na amostra, fato este que diminui a probabilidade de cirurgia conservadora nas pacientes estudadas.

A variabilidade das sensibilidades entre os vários testes fez com que fosse avaliada a concordância entre os testes aplicados.

Quando comparamos os testes 2 (sensibilidade de 76,92%) e 3 (84,62%), pelo índice de Kappa, fora estimada concordância de 0,755 (+/- 0,228) o que apresenta boa concordância entre os resultados de diagnóstico dos linfonodos.

Todos esses dados são importantes em decisões que devam ser tomadas diante do paciente com câncer de mama e que deverá ser submetido a biopsia do linfonodo sentinela.

A dissecação axilar níveis I e II da axila, seguida por exame de números suficientes de linfonodos (pelo menos 10), tem sido recomendada. Este procedimento, contudo, pode falhar na detecção de alguns pacientes, com taxa de 2-3%, metástases restritas ao nível III (“*skip metástases*”) (ROY; BOBIN, 2000). O exame de rotina da dissecação axilar com hematoxilina e eosina, em que somente com uma ou duas seções de cada linfonodo são feitas, a sensibilidade deste método é sub-ótima, contudo, com a utilização de imuno-histoquímica com a técnica de citoqueratina, a taxa de identificação de

micrometástases pode acrescentar a sensibilidade em mais de 33% (ROY; BOBIN, 2000). A identificação do comprometimento linfonodal guia a estratégia do tratamento. A disseccção axilar pode resultar em estadiamento falho, quando metástases axilares em nível III não são identificadas, em detrimento de exame histopatológico de rotina não detectar metástases nos níveis I e II. Se apenas o linfonodo sentinela é examinado, pacientes que apresentam linfonodo sentinela negativo, contudo disseccção axilar positiva, poderiam ser subtratadas com quimioterapia. Desde que o procedimento da biopsia do linfonodo sentinela possa ser mais sensível do que a disseccção convencional, pacientes com câncer de mama podem ser mais intensivamente tratadas.

Alguns autores argumentam a proposta de que pacientes candidatos à quimioterapia neoadjuvante deveriam ter a informação da biopsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia com axila clinicamente negativa, pois teriam a informação do estado axilar sem os efeitos da quimioterapia neoadjuvante e o linfonodo sentinela negativo poderia evitar uma disseccção axilar radical. Isto não mostra, entretanto, a vantagem do efeito do “*downstaging*” dos linfonodos axilares após a quimioterapia neoadjuvante. Pacientes com linfonodo sentinela positivo submeter-se-ão a disseccção axilar antes ou depois da quimioterapia. Além disso, dois procedimentos cirúrgicos são requeridos além de produzir poucas informações a mais para a paciente, desde que a decisão seja feita nos dados clínicos, características do tumor e não nos dados patológicos dos linfonodos axilares. Além disso, o estado do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante tem valor muito pequeno na decisão subsequente para administração de quimioterapia adjuvante ou radioterapia loco-regional.

A acurácia global do estudo da MEAC-HUWC, de 92,77%, mascara a sensibilidade de 84,62%, desde que o valor preditivo esteja por definição 100%, haja vista que a taxa de falso-negativo em torno de 12% fora encontrada.

Distorção linfática e modificações no padrão de drenagem da mama após a quimioterapia são possíveis explicações para a observação dos dados apresentados, além da resposta heterogênea da quimioterapia nos linfonodos.

Revisão de literatura feita por Lyman *et al.* (2005), na qual relatam a identificação de 69 estudos, quando foram comparadas a biopsia do linfonodo sentinela e a disseccção

completa da axila, incluindo 8.059 pacientes, a sensibilidade variou entre 71% e 100%, com taxa de falso-negativo de 8,4%, oscilando de 0% a 29%. Um dado importante é que a variação da taxa de falso-negativo ocorreu em razão do número de pacientes em cada série, proporção de sucesso do mapeamento linfático, tipo de traçador e medidas de variabilidade.

Ressalta-se que, quanto menor o estudo, maior foi a taxa de falso-negativo. Nos estudos que englobaram menos de 100 pacientes, a taxa de falso-negativo foi de 9,0% e naqueles de mais de 100 pacientes, a taxa de falso-negativo diminuiu para 6,7%. Quando utilizados ambos os traçadores (radiocolóide e azul patente) para a identificação do linfonodo sentinela, a taxa de falso-negativo foi de 7,0% para os ensaios de mais de 100 pacientes e 9,9% quando utilizado apenas o azul patente (LYMAN *et al.*, 2005). Portanto, existe uma variabilidade entre os resultados dos estudos com relação a biopsia do linfonodo sentinela. Vários autores estudaram a possibilidade de evitar a dissecação axilar nos pacientes que preencham os critérios para a biopsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia pré-operatória. Há vários indícios, porém, de que esta estratégia pode diminuir a taxa de identificação do linfonodo e aumentar, portanto, as chances de falso negativo.

A comparação entre a dissecação linfonodal axilar e biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante, contudo, tem sido realizada em pequenas séries. A taxa de identificação tem aumentado com a experiência de cada serviço, enquanto a taxa de falso-negativo permanece estável. O maior estudo é o do NSABP-B27, no qual 2.411 pacientes com cânceres operáveis foram envolvidos no estudo, sendo que, destes, 428 foram submetidos a biopsia do linfonodo sentinela, com taxa de identificação de 85% e falso-negativo de 11% (MAMOUNAS, 2005).

A biopsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante é tecnicamente possível. Tal tratamento, todavia, pode erradicar focos de doença nos linfonodos axilares, e o significado clínico desses achados negativos não está claro, a longo prazo.

A perda da informação prognóstica pode complicar decisões importantes para a paciente, como a dissecação axilar completa, necessidade de radioterapia ou em que regiões deve ser irradiada após segmentectomia da mama.

Os dados são insuficientes para recomendar a biopsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante.

A dissecação axilar continua a ser o procedimento padrão-ouro para o estadiamento axilar após a quimioterapia neoadjuvante. Tal conduta não apresenta vantagem para o fato de que algumas pacientes irão ter a sua axila livre de metástases axilares após a quimioterapia neoadjuvante, e, provavelmente, não apresentarão benefício com a dissecação axilar radical, como nos resultados de Shen *et al.* (2007), quando esse estudo apresentou uma resposta patológica acima de 40% em axila após quimioterapia neoadjuvante.

Vários fatores podem alterar a identificação do linfonodo sentinela durante o ato cirúrgico. Cirurgias prévias na mama e axila que possam interromper o fluxo linfático da mama, obesidade, local de injeção do traçador e a utilização da quimioterapia neoadjuvante são causas de insucesso na identificação do linfonodo sentinela. A quimioterapia neoadjuvante pode levar à resposta fibrótica no tecido mamário e linfonodal, proporcionando dificuldade na dissecação e na identificação do linfonodo, o que pode proporcionar a instalação de vias de drenagem linfáticas alternativas. Indaga-se, portanto da necessidade de curva de aprendizado diferente para os pacientes submetidos a tal procedimento.

A reação estromal evidenciada nos tumores submetidos a quimioterapia neoadjuvante é observada em peças histopatológicas. Moderada e intensa esclerose de membrana basal dos elementos ductais e ductulares da unidade terminal são encontradas. A resposta estromal nos linfonodos pode ocorrer. Eventualmente, esta alteração pode ser sutil, representada por uma delgada mais definitiva membrana hialina, circundando grupo de células, produzindo aparência pseudoalveolar. Alterações desmoplásicas ou fibromixóide podem ser evidenciadas (FISHER; WANG; BRYANT, 2002). A reação linfonodal a quimioterapia muitas vezes deixa indícios da colonização prévia. Encontra-se também depleção linfóide acentuada com expansão relativa dos espaços sinusoidais e fibrose hialina focal (PIATO *et al.*, 2003). Essas alterações podem comprometer a identificação do linfonodo sentinela, dificultando a dissecação cirúrgica e a avaliação histopatológica dos tecidos e, com isto, proporcionando uma curva de aprendizagem diferente para os pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Os dados encontrados na pesquisa da MEAC-HUWC, no que diz respeito ao intervalo entre o término da quimioterapia e o ato operatório, evidenciaram diferença estatisticamente significativa na identificação dos linfonodos, indicando que na população onde houve retardo no procedimento cirúrgico após a quimioterapia neoadjuvante podem existir fatores que alteram a identificação destes linfonodos.

A utilização da biopsia do linfonodo sentinela em câncer de mama tem aumentado com o tempo, e muitos serviços com cirurgiões experientes preconizam o método em detrimento da dissecação axilar. O método foi validado para pacientes com tumores pequenos, cuja axila se apresentava clinicamente negativa, evitando assim o esvaziamento axilar. A validação da biopsia do linfonodo sentinela se fez com inúmeros estudos clínicos e experimentais como o de Pinheiro *et al.* (2006), e, principalmente, com o trabalho inicial de Giuliano *et al.* (1994).

Resultados de grandes ensaios clínicos randomizados proporcionaram a confirmação da conduta da biopsia do linfonodo sentinela e este está validado. A demonstração do valor da biopsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante para câncer na mama, também, necessita passar por critérios e estudos de ensaios clínicos randomizados rigorosos.

Os resultados encontrados na amostra da MEAC-HUWC ratificam a necessidade de grandes ensaios clínicos para discernir que pacientes poderiam ser submetidas a quimioterapia neoadjuvante e ter o seu conteúdo linfático preservado, caso o estudo da biopsia do linfonodo sentinela se apresentasse negativo.

8 CONCLUSÃO

A taxa de identificação do linfonodo sentinela de câncer na mama localmente avançado pós-quimioterapia neoadjuvante, utilizando injeção subareolar de azul patente foi adequada e no percentual de 85,3%.

Na avaliação do intervalo entre o tempo do término da quimioterapia e o ato operatório houve diferença significativa $p=0,037$ no número médio do total de linfonodos observados entre o grupo de pacientes com intervalo ótimo e retardado.

O estudo citológico intra-operatório do linfonodo sentinela, utilizando-se como padrão-ouro o estudo de parafina do LS, apresentou sensibilidade adequada 90,91% e taxa de falso-negativo de 7,46%.

O estudo citológico intra-operatório do linfonodo sentinela, utilizando-se como padrão-ouro o estudo de parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas, apresentou sensibilidade baixa (76,92%) e taxa de falso-negativo elevada (16,99%).

O estudo da citologia intra-operatória e parafina dos linfonodos sentinelas utilizando-se como padrão-ouro o estudo de parafina dos linfonodos sentinelas e não-sentinelas evidenciou sensibilidade de 84,62% e falso negativo elevado (12,01%).

O estudo utilizando a citologia intra-operatória do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama localmente avançado e que se submeteram a quimioterapia neoadjuvante não deve ser recomendado segundo os dados da amostra estudada em face da elevada taxa de falso-negativo da citologia intra-operatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTINI, J. J.; LYMAN, G. H.; COX, C. *et al.* Lymphatic mapping of patients with breast câncer. **JAMA**, v. 276, p. 1818-1822, 1996.

ANDERSON, B. Pathologic response to preoperative systemic therapy: the new biological paradigm for predicting outcome and planning therapy. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 10, n. 7, p. 713-715, 2003.

BALCH, G. C.; MITHANI, S. K.; RICHARDS, K. Prospective evaluation of accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Am. J. Surg.**, v. 182, p. 312-315, 2001.

BARROS, A. C. S. D. Anatomia y fisiologia del sistema linfático: bases para la biopsia del ganglio centinela em câncer de mama. In: MUÑOZ BARROS, H. **Ganglio centinela em mastologia**. [S.l.]: Del Castilho Editora Panamericana, 2005. cap. 2, p. 13-15.

KARTZ, A. BUZAID, A. C. Terapia neoadjuvante do câncer de mama localmente avançado. In: BARROS, A. C.S.D.; BUZAID, A.C. **Cancer de mama - tratamento multidisciplinar**. [S.l.]: Dendrix Edição e Design, 2007. cap. 15, p.235-248.

BLAND, K. I.; COPELAND III, E. M. History fo the Therapy of Breast Cancer. In: _____. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S.l.]: Saunders, 2004a. v. 1, cap 1., p.4.

BLAND, K. I.; COPELAND III, E. M. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. In: _____. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S.l.]: Saunders, 2004b. v. 2, cap. 40, p. 843.

BONADONNA, G.; VERONESI, U.; BRAMBILLA, C. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 82, p.1539-1545, 1990.

BRADY, E. W. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Breast J.**, v. 8, p. 97-100, 2002.

BRESLIN, T. M.; COHEN, L.; SAHIN, A. *et al.* Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 3480-3486, 2000.

BUZAID, A.; BUZAID, A. T. F.; CARAELLI FILHO, I. Câncer de mama e gravidez. In: BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C. **Câncer de mama tratamento multidisciplinar**. [S.l.]: Dendrix, 2007. cap. 29, p. 386-394.

CABANAS, R. M. Approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, v. 1077, n. 39, p. 456-466, 1977.

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer**, v. 163, n. 1, p. 181-187, Jan. 1989.

CHARFARE, H.; LIMONGELLI, S.; PURUSHOTHAM, D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Br. J. Surg.**, v. 92, p. 14-23, 2005.

CHIAPPA S apud TANIS, P. J.; NIEWEG, O. E.; VALDÉS OLMOS, R. A.; RUTGERS, E. J. T.; KROON, B. R. History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

CHUNG, M.; CADY, B. Selective management of the axilla in minimally invasive and small invasive ductal carcinoma the breast comprehensive management of benign and malignant disorders. In: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S.l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 50, p. 1031-1035.

CODY III, H. S. Clinical aspects of sentinel node biopsy. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 104-108, 2001.

CONFERENCE National Institutes of Health Consensus Conference: treatment of early stage breast cancer. **JAMA**, v. 265, p. 391-395, 1991.

COX, C. E.; PENDAS, S.; COX, J. M. *et al.*: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. **Ann. Surg.**, v. 227, p. 645-653, 1998.

DABBS, D. J.; FUNG, M.; JOHNSON, R. Intraoperative cytologic examination of breast sentinel lymph nodes: test utility and patient impact. **Breast J.**, v. 10, p. 190-194, 2004.

EDWIN, R.; FISHER, J. W.; BRYANT, J. Pathobiology of preoperative chemotherapy. **Cancer**, v. 95, n. 4, p. 681-695, Aug. 2002.

FERNANDEZ, A.; CORTES, M.; BENITO, E. *et al.* Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. **Nucl. Med. Commum.**, v. 22, p. 361-366, 2001.

FITZGIBBONS P, PAGE DL, WEAVER D, *et al.* apud BUZAID, A.; BUZAID, A. T. F.; CARAELLI FILHO, I. Biópsia de Linfonodo Sentinela In: PIATO, J. R., CARVALHO, F. M., COSTA, P. A, BARROS, A. C. S. D.; **Câncer de mama tratamento multidisciplinar.** [S.l.]: Dendrix, 2007. cap. 07, p. 101.

FISHER, B.; BROWN, A.; MAMOUNAS, E. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy of local regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **J. Clin. Oncol.**, v. 15, p. 2483-2493, 1997.

FISHER, B.; BRYANT, J.; WALMARK, N. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, n. 8, p. 2672-2685, Aug. 1998.

FISHER, B.R.; REDMOND, C.; POISSON, R.; *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 822-828, 1989.

FISHER B *et al* apud Krontiras, H.; Los Santos, J. F. de; Bland, K. I. Breast conservation therapy in invasive breast cancer. In: Bland, K. I.; Copeland, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders.** [S.l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 42, p. 865-883.

GIORDANO, S. H.; HORTOBAGY, G. N. Locally advanced breast cancer role of medical oncology. In: Bland, K. I.; Copeland, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders.** [S.l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 66, p. 1275.

GIULIANO, A. E. Mapping a pathway for axillary staging: a personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. **Arch. Surg.**, v. 134, p. 195-199, 1999.

GIULIANO, A. E.; HAIGH, P. I.; BRENNAN, M. B. *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 2553-2559, 2000.

GIULIANO, A. E.; KIRGAN, D. M.; GUENTHER, J. M. *et al.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann. Surg.**, v. 220, n. 3, p. 391-401, 1994.

GRUBE, B. J.; ROSE, C. M.; GIULIANO, A. E. Local management of invasive breast cancer: axilla, diseases of the breast. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; HAAGENSEN, C. D. Lymphatics of the breast. In: HAAGENSEN, C. D.; FEIND, K. R.; HER, F. P.; SLANETZ, C. A.; WEINBERG, J. A. (Ed.). **The lymphatics in cancer**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1972. p. 300-387.

HAIID, A.; TAUSCH, C.; LANG, A. *et al.* Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? **Cancer**, v. 92, p. 1080-1084, 2001.

HSUEH, E. C.; TURNER, R. R.; GLASS, E. C. *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer. **J. Am. Coll. Surg.**, v. 189, p. 207-213, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). **Câncer de mama**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336>. Acesso em: 16 maio 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA). **Síntese de resultados e comentários: câncer de mama**. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>. Acesso em: 16 maio 2007.

JULIAN, T. B.; PATEL, N.; DUSI, D.; *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Am. J. Surg.**, v. 182, p. 407-410, 2001.

KETT K, VARGA G, LUKÁCS apud TANIS, P. J.; NIEWEG, O. E.; VALDÉS OLMOS, R. A.; RUTGERS, E. J. T.; KROON, B. R. History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

KINNE, D. W. Controversies in primary breast cancer management. **Am. J. Surg.**, v. 166, p. 502-508, 1993

KINOSHITA, T.; TAKASUGI, M.; IWAMOTO, R. *et al.* Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. **Am. J. Surg.**, v. 191, p. 225-229, 2006.

KRAG, D. N.; WEAVER, D. L.; ALEX, J. C.; FAIRBANK, J. T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in the breast cancer using a gamma probe. **Surg. Oncol.**, v. 2, p. 335-339, 1993.

KRAG, D.; WEAVER, D.; ASHIKAGA, T. *et al.* The sentinel node in breast cancer - A multicenter validation study. **N. Eng. J. Med.**, p. 941-946, Oct. 1998.

KRONTIRAS, H.; BLAND, K. I. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? **Surg. Oncol.**, v. 12, p. 207-210, 2003.

KRONTIRAS, H.; Los SANTOS, J. F. de; BLAND, K. I. Breast conservation therapy in invasive breast cancer. In: BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **The breast comprehensive management of benign and malignant disorders**. [S.l.]: Saunders, 2004. v. 2, cap. 42, p. 886.

KUERER, H. M.; NEWMAN, L. A.; BUDZAR, A. U. *et al.* Pathologic tumor response in breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. **Cancer F. Sci. Am.**, v. 4, p. 230-236, 1998.

LIN, P. P.; ALLISON, D. C.; WAINSTOCK J. *et al.*: Impact of axillary lymph node dissection on therapy of breast cancer patientes. **J. Clinic. Oncol.**, v. 11, p. 1536-1544, 1993.

LYMAN, G. H.; GIULIANO, A. E.; SOMERFIELD, M. R.; *et al.* American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Bioply in Early-Stage Breast Cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 30, Oct. 2005.

MAMOUNAS, E. P. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. **Surg. Clin. N. Am.**, v. 83, p. 931-942, 2003.

MAMOUNAS, E. P.; BROWN, A.; SMITH, R. *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from national surgical adjuvant breast cancer and bowel project protocol B-27. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, p. 2694-2702, 2005.

MARTELLOTTO, M.; JAPAZE, H. Gânglio centinela: características del estudio anatomopatológico e interpretación de los resultados. In: MUÑOZ BARROS, H. **Ganglio centinela em mastología**. [S.l.]: Del Castillo Editora Panamericana, 2005. cap. 16, p. 166-167.

MAURI D, PAVLIDIS N, IOANNIDIS JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188-194.

McMASTERS, K. M.; TUTLE, T. M.; CARLSON, D. J. *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, n. 13, p. 2560-2566, July 2000.

MORTON, D. L.; WEN, D. R.; COCHRAN, A. J. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studies intraoperativ mapping of the cutaneous lymphats. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON MELANOMA, 2nd, Venice, Italy. **Abstract...** Venice, Italy: [s.n.], 1989.n. 131.

MURILO, A. P. R.; DAIA, E. A.; MUNIZ, F. A. A.; SOARES, R. Identificación del gânglio centinela com corante vital. In: HERNÁNDEZ MUÑOZ, G. A. **Gânglio centinela em mastologia**. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005. cap. 12, p. 97-107.

NASON, K. S.; ANDERSON, B. O.; BYRD, D. R. *et al.* Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. **Cancer**, v. 89, p. 2187-2194, 2000.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer**. 2007. Versão 1.

PESSOA, E. C.; RODRIGUES, J. R.; MICHELIN, O. *et al.* Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 1, p. 18-26, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 31 out. 2007.

PIATO, J. R.; BARROS, A. C.; PINCERATO, K. M. *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 118-120, 2003.

PIATO, J. R., CARVALHO, F. M., COSTA, P. A, BARROS, A. C. S. D, In Biópsia de Linfonodo Sentinela; **Câncer de mama tratamento multidisciplinar**. [S.l.]: Dendrix, 2007. cap. 07, p. 98-121.

PORTO, L. G.; PINHEIRO, P. V. V.; AGUIAR, P. H. W. de *et al.* Internal mammary lymph nodes identification from isolated sternum of human cadáver. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, n. 6, p. 430-433, 2006.

QUIMIOTERAPIA (QT). Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/quimio.mansia.htm>>. Acesso em: 31 out. 2007.

ROY, P.; BOBIN, J.-Y.; ESTEVE, J. Methodological questions in sentinel lymph node analysis in breast cancer patients. **Ann. Oncol.**, v. 11, p. 1381-1385, 2000.

SCHWARTZ, G. F.; GIULIANO, A. E.; VERONESE, U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. **Breast J.**, v. 8, n. 3, p. 126-138, 2002.

SHEN, J.; GILCREASE, M. Z.; BABIERA, G. V.; *et al.* Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. **Cancer**, v. 109, n. 7, p.1255-1263, Apr. 2007.

STEARNS, V.; EWING, C. A.; SLACK, R. *et al.* Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 9, p. 235-242, 2002.

TANIS, P. J.; NIEWEG, O. E.; VALDÉS OLMOS, R. A. *et al.* History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

TURNER- WARWICK, R. T. The lymphatics of the breast. **Br. J. Surg.**, v. 46, p. 574-582, 1959.

URIBURU, J. V. Anatomía quirúrgica especializada para la operación del cáncer de mama. In: _____. **La mama**. [S.l.]: Libreros Lopez, 1983. Tomo 2, cap. 24, p. 489.

VERONESI, U.; GALIMBERTI, V.; MARIANI, L. *et al.* Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. **Eur. J. Cancer**, v. 41, p. 231-237, 2005.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V. *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **Lancet**, v. 349, p. 1864-1867, 1997.

VIGÁRIO, A.; SAPIENZA, M. T.; SAMPAIO, A. P.; *et al.* Primary chemotherapy effect in sentinel node detection in breast cancer. **Clin. Nucl. Med.**, v. 28, n. 7, p. 553-537, 2003.

VOLM, M.; FORMENTI S. Treatment of locally advanced breast cancer. In: ROSES, D. F. **Breast cancer**. 2nd ed. [S.l.]: Elsevier, 2005. cap. 20, p. 567-573.

XING, Y.; CORMIER, J. N.; KUERER, H.; KANT, K. K. Sentinel lymphnode biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. **Asian J. Surg.**, v. 27, n. 4, p. 262-267, Oct. 2004.

WEISSABACH L, BOEDEFELD EA apud TANIS, P. J.; NIEWEG, O. E.; VALDÉS OLMOS, R. A.; RUTGERS, E. J. T.; KROON, B. R. History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Res.**, v. 3, n. 2, p. 109-112, 2001.

APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS

FICHA DAS PACIENTES DO MESTRADO

NOME

IDADE

TELEFONE

ENDEREÇO

CIDADE

ESTADO

CEP

DIAGNOSTICO Ca ductal infiltrante ()

Ca lobular invasivo ()

Outros ()

RECEPTOR ESTROGENO POS () NEG ()

TUMOR T2 \geq 4 cm ()

T3 5,1-6,0 ()

T3 6,0-7,0 ()

T3 7,0-8,0 ()

T3 8,0-9,0 ()

T3 9,0- ()

T4a ()

T4b ()

T4c ()

LOCALIZAÇÃO QSE () QSM () QIM () QIE () RETROAREOLAR ()

AXILA N0 ()
 N1 ()
 N2 ()
 N3 ()

ESTADIAMENTO IIB () III A () IIIB () IV ()

DATA DO INICIO DA QUIMIOTERAPIA

DATA DO TÉRMINO DA QUIMIOTERAPIA

DATA DA CIRURGIA INTERVALO ÓTIMO ()

INTERVALO RETARDADO ()

ESQUEMA QUIMIOTERAPIA AC ()

FAC ()

FEC ()

TAXANO ()

AXILA PÓS QUIMIOTERAPIA N0 ()
 N1 ()
 N2 ()
 N3 ()

CIRURGIA MASTECTOMIA RADICAL HASLTED ()
 MASTECTOMIA RADICAL PATEY ()
 MASTECTOMIA MADDEN-AUCLINCLOS ()
 QUADRANTECTOMIA COM ESVAZIAMENTO AXILAR ()

TECNICA DE LINFONODO SENTINELA AZUL PATENTE ()
 TECNECIO ()
 AZUL/TECNÉCIO ()

LINFONODO SENTINELA AZUL ()
 QUENTE ()
 AZUL/QUENTE ()

NÚMERO DE LINFONODOS IDENTIFICADOS ZERO ()
 UM ()
 DOIS ()
 TRES ()
 ≥ QUATRO ()

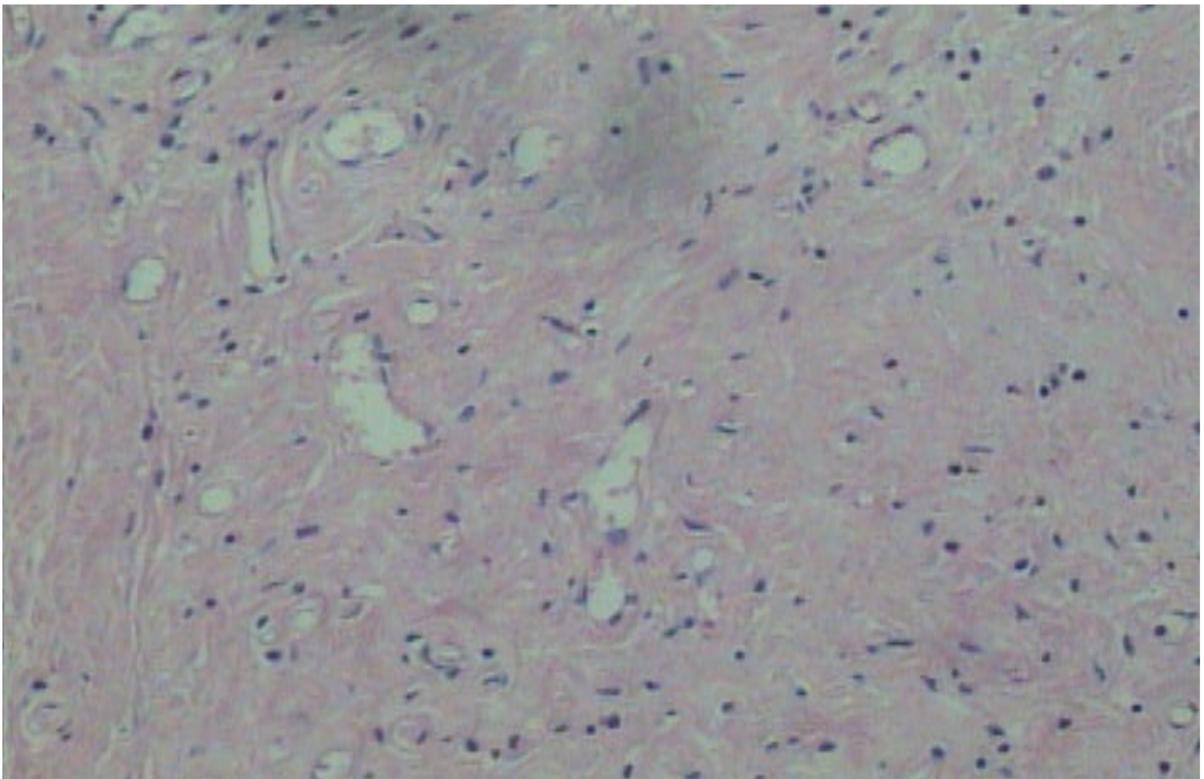
IMPRINT NEGATIVO () POSITIVO ()

PARAFINA DO LINFONODO SENTINELA NEGATIVO ()
 POSITIVO ()
 MICROMETÁSTASE ()
 CLUSTER ()

PARAFINA DO LINFONODO NÃO SENTINELA 00 ()
 1-4 ()

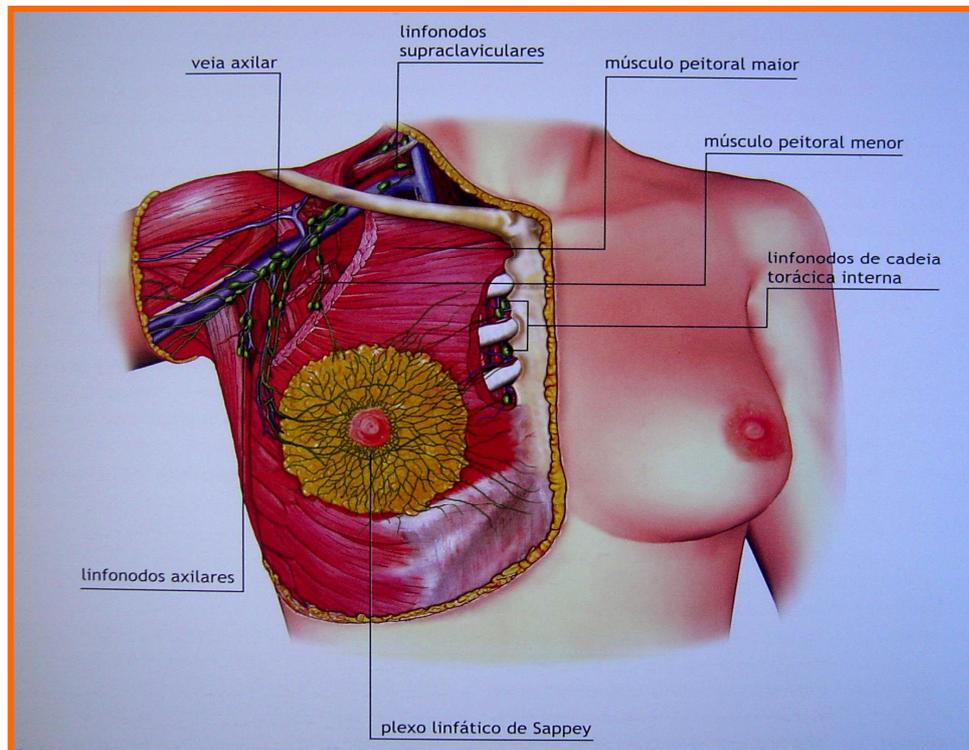
APENDICE B - FIGURAS

Linfonodo com quadro histopatológico com fibrose intensa após quimioterapia neoadjuvante



Fonte: Luciana Rocha de Arruda. Laboratório Pathus.

Vias de drenagem linfática da mama



Fonte: Alfredo Carlos S. D. Barros e Antônio Carlos Buzaid, *Câncer de Mama, Tratamento multidisciplinar*, São Paulo, Dentrix, Edição e Designe 2007, capítulo 5, pág. 68. (Tratamento Cirúrgico Radical, Alfredo Carlos S. D. Barros, Felipe Eduardo Andrade e José Roberto Filassi).

Linfonodo Sentinela corado pelo azul e fatiado para estudo histopatológico



Fonte: Alfredo Carlos S. D. Barros e Antônio Carlos Buzaid, Câncer de Mama, Tratamento multidisciplinar, São Paulo, Dentrix, Edição e Designe 2007, capítulo 7, pág. 108. (Biópsia de Linfonodo Sentinela José Roberto Piato, Filomena M. Carvalho, Paulo Aguirre Costa e Alfredo Carlos S.D. Barros).

CLASSIFICAÇÃO TNM

TUMORES DE MAMA (CID-O C50)

Notas Introdutórias

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento.
- Sub-localizações anatômicas
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação Clínica
- pTNM - Classificação Patológica
- G - Graduação Histopatológica
- Classificação R
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas, tanto para mama feminina quanto masculina. Deve haver confirmação histológica da doença. A sub-localização anatômica de origem deve ser registrada, mas não é considerada na classificação.

No caso de tumores primários múltiplos sincrônicos em uma mama, o tumor com a maior categoria T deve ser usado para a

138 TUMORES DE MAMA

classificação. Os cânceres de mama, bilaterais e simultâneos, devem ser classificados independentemente para permitir a divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem, p. ex., mamografia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Sub-localizações Anatômicas

1. Mamiló (C50.0)
2. Porção central (C50.1)
3. Quadrante superior interno (C50.2)
4. Quadrante inferior interno (C50.3)
5. Quadrante superior externo (C50.4)
6. Quadrante inferior externo (C50.5)
7. Prolongamento axilar (C50.6)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são:

1. Axilares (homolaterais): linfonodos interpeitorais (Rotter) e os linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:

i) *Nível I* (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral

TUMORES DE MAMA 139

ii) *Nível II* (axilar médio): linfonodos situados entre as bordas medial e lateral do músculo pequeno peitoral e os linfonodos interpeitorais (Rotter)

iii) *Nível III* (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares

2. Infraclaviculares (subclaviculares) (homolaterais)

3. Mamários internos (homolaterais): linfonodos localizados nos espaços intercostais, ao longo da borda do esterno, na fáscia endotorácica

4. Supraclaviculares (homolaterais)

Qualquer outra metástase em linfonodo é classificada como metástase à distância (M1), incluindo os linfonodos cervicais ou mamários internos contralaterais.

TNM - Classificação Clínica

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*:

Tis (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS) Carcinoma lobular *in situ*

Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

Nota: Os linfonodos intramamários são classificados como linfonodos axilares nível I.

Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

140 TUMORES DE MAMA

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.

T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão

T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d

T4a Extensão à parede torácica

T4b Edema (inclusive “pele de laranja” ‘peau d’orange’), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama

T4c Ambos (T4a e T4b), acima

Notas: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. (Não usar a soma dos focos individuais) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

TUMORES DE MAMA 141

T4d Carcinoma inflamatório

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos)

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em linfonodo(s) axilar (es), homolateral (ais), móvel (eis)

N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)

N2a Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas

N2b Metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)

N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em

Nota: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele, do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

Nota: *cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

142 TUMORES DE MAMA

linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

N3a Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es)

N3b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares

N3c Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

A categoria M1 pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar PUL (C34)

Medula óssea MO [MAR](C42.1)

Óssea OSS (C40, 41)

Pleural PLE (C38.4)

Hepática HEP (C22)

Peritoneal PER (C48.1,2)

Cerebral CER [BRA] (C71)

Supra-renal (Adrenal) ADR (C74)

Linfonodal LIN [LYM](C77)

Pele CUT [SKI](C44)

Outras OUT [OTH]

TUMORES DE MAMA 143

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção.

Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem.

As categorias pT correspondem às categorias T.

pN - Linfonodos Regionais

A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I) (página 138). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos.

Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biopsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn). (Veja página 11 da Introdução).

pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos) pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais*

Nota: Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (p. ex., 4 cm) e um pequeno componente invasor (p. ex., 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

Nota: *Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos grupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imunohistoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de atividade metastática, p. ex., proliferação ou reação estromal. (Veja página 11 da Introdução).

144 TUMORES DE MAMA

pN1mi Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)

pN1 Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es)

homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s)

interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica

detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente.

pN1a Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão

pN1b Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente.

pN1c Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente.

pN2 Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares

pN2a Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm

pN2b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares

Notas: .não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.

TUMORES DE MAMA 145

pN3 Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais

pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares

pN3b Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente

pN3c Metástase em linfonodos supraclaviculares

pM - Metástase à distância

As categorias pM correspondem às categorias M.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica dos carcinomas invasivos, consulte a publicação:

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.

146 TUMORES DE MAMA

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada

R0 Ausência de tumor residual

R1 Tumor residual microscópico

R2 Tumor residual macroscópico

Grupamento por Estádios

Estádio 0 Tis N0 M0

Estádio I T1* N0 M0

Estádio IIA T0 N1 M0

T1* N1 M0

T2 N0 M0

Estádio IIB T2 N1 M0

T3 N0 M0

Estádio IIIA T0 N2 M0

T1* N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1, N2 M0

Estádio IIIB T4 N0, N1, N2 M0

Estádio IIIC Qualquer T N3 M0

Estádio IV Qualquer T Qualquer N M1

Nota: * T1 inclui o T1mic.

TUMORES DE MAMA 147

Resumo Esquemático

Mama

Tis

T1

T1mic

T1a

T1b

T1c

T2

T3

T4

T4a

T4b

T4c

T4d

Carcinoma *in situ*

= 2 cm

= 0,1 cm

> 0,1 cm até 0,5 cm

> 0,5 cm até 1 cm

> 1 cm até 2 cm

> 2 cm até 5 cm

> 5 cm

Parede torácica/pele

Parede torácica

Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites

Ambos T4a e T4b

Carcinoma inflamatório

N1 Linfonodos

axilares

móveis

pN1mi

pN1a

pN1b

pN1c

Micrometástase, > 0,2 mm = 2mm

1-3 linfonodos axilares

Linfonodos mamários Internos com metástase

Microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente 1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente

148 TUMORES DE MAMA

Mama (continuação)

N2a

N2b

Linfonodos

axilares fixos

Linfonodos

mamários

internos,

cl clinicamente

aparentes

pN2a

pN2b

4-9 linfonodos axilares

Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares

N3a

N3b

N3c

Linfonodos

infra-claviculares

Linfonodos

mamários internos

e axilares

Linfonodos

supra-claviculares

pN3a

pN3b

pN3c

> 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou > 3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por bi de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente Linfonodos supraclaviculares

Extraído do site www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf