

# A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro

*The sentinel lymph node biopsy in breast cancer in the practice of the Brazilian gynecologist: a revision*

## Revisão

### Palavras-chaves:

Biopsia de linfonodo sentinela  
Linfonodos/cirurgia  
Neoplasias mamárias  
Reações falso-negativas

### Keywords:

Sentinel lymph node biopsy  
Lymph nodes/surgery  
Breast neoplasms  
False negative reactions

## Resumo

O estudo histopatológico dos linfonodos axilares continua sendo o melhor parâmetro para a avaliação do prognóstico do câncer de mama. No entanto, como em cerca de 80% das pacientes com tumores de até 2 cm os linfonodos não apresentam comprometimento neoplásico, foi proposta, há alguns anos, a dissecação do linfonodo sentinela, reduzindo a morbidade cirúrgica nas pacientes com resultado negativo. Recentemente, esta técnica cirúrgica disseminou-se no Brasil, mas existem duas questões importantes: qual a probabilidade de resultado falso-negativo, ou seja, deixar de identificar um linfonodo comprometido pelo câncer, e se o subestadiamento pelo resultado falso-negativo exporia a paciente ao risco de recidiva axilar ou mesmo metástase a distância, pela utilização de terapia cirúrgica e adjuvante menos agressiva. A revisão da literatura mostra que a taxa de falsos-negativos varia de 5 a 10%, sendo o principal fator associado à falta de experiência do cirurgião. Embora as recidivas axilares sejam raras, não é ainda possível avaliar o efeito a longo prazo de deixar de retirar linfonodos comprometidos, devido ao curto período de seguimento. Portanto, a recomendação é que o linfonodo sentinela só seja realizado por cirurgiões com experiência comprovada pela pequena taxa de resultados falso-negativos.

## Abstract

Axillary nodal metastasis is still the most important breast cancer prognostic factor. As in approximately 80% of the patients with tumors measuring less than 2 cm the axillary lymph nodes are negative, it has been proposed sentinel lymph node biopsy, reducing surgical morbidity in the patients with negative result. Recently, this technique has been widely used in Brazil, but there are two questions that need to be answered: what is the probability of a false-negative result (not diagnosing a positive lymph node) and if the understaging by false-negative result exposes the patient to the risk of axillary recurrence or even distant metastases, due to less effective surgical and adjuvant therapy. The literature shows that the false-negative rate varies from 5 to 10%, being the surgeon's experience the major factor that contributes to improved results. Although axillary relapse is rare, it is not yet possible to evaluate the long term effect of not removing positive lymph nodes, due to short follow-up. The recommendation is that sentinel lymph node biopsy should only be performed by surgeons with experience confirmed by a low false-negative rate.

### Correspondência:

Luiz Henrique Gebrim  
Alameda Ministro Rocha Azevedo, 1217 – 10º andar  
Jardim América – São Paulo/SP – CEP 01401-003

### Recebido

10/08/2006

### Aceito com modificações

26/02/2007

<sup>1</sup>Professor do Curso de Pós-Graduação em Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Livre-Docente, Professor e Chefe da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Centro de Referência da Saúde da Mulher do Estado de São Paulo (Hospital Pérola Byington) – São Paulo (SP), Brasil.

## Introdução

Apesar da busca incessante por novos fatores prognósticos no carcinoma invasivo de mama, o comprometimento dos linfonodos axilares permanece como principal fator preditivo de recidivas e metástases. A linfonodectomia axilar foi considerada, durante décadas, não só como elemento prognóstico, mas também como importante recurso terapêutico, pela baixa incidência de recidivas axilares após o procedimento (1 a 3%). O rastreamento mamográfico, no entanto, possibilitou o diagnóstico de tumores de menor diâmetro e, portanto, com menor probabilidade de comprometimento axilar, o que gerou questionamento quanto à necessidade de linfonodectomia axilar, que pode ter efeitos adversos, como dor, parestesia, limitação de movimentos do braço e linfedema, com sensível comprometimento da qualidade de vida das pacientes.

Para tumores com até 1 cm de diâmetro (T1a e T1b), a avaliação histopatológica de rotina demonstra comprometimento linfonodal em 5 a 17% das pacientes<sup>1</sup>. Para tumores entre 1,1 e 2,0 cm (T1c), o comprometimento linfonodal axilar é de 30%. Nos países desenvolvidos, que implementaram programas de rastreamento mamográfico, o diâmetro médio dos tumores é 1,5 cm. Estima-se que até 2010 haverá nesses países uma redução no diâmetro tumoral médio para 1,0 cm, com comprometimento axilar em no máximo 20% das pacientes<sup>2,3</sup>. Modificações propostas à tradicional linfonodectomia axilar radical com o intuito de reduzir a morbidade, como a dissecação seletiva da base (nível I), não são isentas de complicações, além de não serem absolutamente seguras pela possibilidade de skip metástase (linfonodo do nível II ou III comprometido com nível I livre) em até 3%<sup>1,2</sup>.

Nos últimos anos, a realização da biópsia do linfonodo sentinela tem se revelado alternativa segura à dissecação axilar, com elevada acurácia para prever o comprometimento linfonodal e baixa incidência de seqüelas. As metástases para os linfonodos não são aleatórias, sendo determinadas pelo fluxo preferencial para um primeiro linfonodo. O linfonodo sentinela é o primeiro a receber a drenagem linfática da área tumoral, decorrente da progressão ordenada de células pelo sistema linfático. Portanto, o estudo histopatológico deste linfonodo pode prever a presença de metástases axilares. A primeira observação sobre linfonodo sentinela foi descrita em câncer de parótida em 1960 e, posteriormente, em carcinoma de pênis, sendo definido como o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da área tumoral. A técnica foi desenvolvida em melanomas cutâneos localizados na

região do tronco, onde se injeta o corante azul de isossulfan ao redor da lesão ou da cicatriz, identificando-se o linfonodo corado, denominado sentinela. Os autores que estudaram as diferentes técnicas preconizaram a importância de uma curva de aprendizado antes da utilização do método<sup>1-4</sup>. A biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama apresentou considerável interesse a partir de 1993, quando foi demonstrada a técnica cintilográfica, utilizada também para ressecções radioguiadas. Surgiram então diversas publicações a respeito da viabilidade da técnica, conferindo caráter não mais experimental, mas aprovado para uso clínico em substituição à tradicional linfonodectomia axilar, desde que respeitados os princípios técnicos e limitações e com treinamento adequado.

## Indicações e Técnica

Para a realização da biópsia do linfonodo sentinela é indispensável equipe multidisciplinar, composta por radiologista, médico nuclear, cirurgião e patologista. Todos devem ter treinamento prévio, sendo imprescindível, numa primeira fase, comparar os resultados obtidos pela biópsia do linfonodo sentinela com a dissecação axilar antes de implantar a nova técnica como rotina. A paciente deve ser informada previamente da possibilidade de linfonodectomia axilar e suas complicações, caso não seja possível identificar o linfonodo sentinela ou em caso de comprometimento do mesmo. Nos centros onde há disponibilidade para uso de radiofármacos (Tc99m) prefere-se sua utilização, isolada ou associada ao azul patente, por trazer maior possibilidade de sucesso do método. Após a injeção do radiofármaco, realiza-se a linfocintilografia com o intuito de definir a drenagem linfática, o número e a localização dos linfonodos sentinela e parassentinela<sup>4</sup>. Quando não estiver disponível a medicina nuclear, ou nos serviços públicos, onde os escassos recursos financeiros devem ser utilizados para atender o maior número possível de pacientes, pode-se usar apenas o azul patente ou azul de isossulfan. Esta técnica apresenta menor sensibilidade, com especificidade semelhante ao do método radioguiado. As falhas são mais frequentes nas pacientes com mamas volumosas e nas obesas. O corante pode impregnar-se na pele, mas raramente acarreta reações alérgicas<sup>4,5</sup>. Outros corantes, como azul de metileno e verde brilhante, devem ser evitados por apresentar rápida difusão após injeção e estarem associados ao aparecimento de mastite por necrose gordurosa, acarretando no seguimento da paciente difícil diferenciação clínico-radiológica de recidiva<sup>6</sup>.

Diferentes locais de injeção do corante vital e/ou radiofármaco têm sido recomendados para identificação do linfonodo sentinela, como periareolar, subareolar,

intradérmica ou subcutânea na área de localização do tumor. Também pode ser realizada peri ou intratumoral. As quatro primeiras técnicas baseiam-se no conceito de que mama e pele sobrejacente têm em comum a drenagem linfática por sua origem embriológica da ectoderme. Alguns estudos propõem que o linfonodo sentinela seja representativo de toda a drenagem linfática da mama, ao invés de ser apenas da área tumoral, uma vez que a injeção de contraste em diferentes pontos da mama tem sempre drenado para o mesmo linfonodo<sup>7</sup>. A injeção periareolar ou subareolar apresenta vantagens em relação às demais, principalmente em lesões não palpáveis, e representa o ponto de convergência de todas as vias de drenagem linfática da mama, antes das cadeias axilar e mamária interna.

Para o emprego da técnica do corante, após a indução anestésica, realiza-se a injeção periareolar superior de 2,0 mL de azul patente, divididos em quatro pontos com 0,5 mL cada, visando reduzir a possibilidade de impregnação dérmica, com tatuagem. Realiza-se leve massagem no local da injeção e aguardam-se de sete a 10 minutos para iniciar o procedimento. Quando o tumor localiza-se no quadrante súpero-lateral realizamos uma incisão radiada, e por meio desta, identificamos o bordo lateral do músculo grande peitoral, com subsequente abertura da fáschia clavipeitoral, identificando-se após delicada dissecação o vaso linfático coletor corado em azul e encontrando-se o linfonodo sentinela, que, após ligadura dos vasos aferentes, é retirado e enviado para exame histopatológico. Realiza-se então cuidadosa observação axilar à procura de outros linfonodos corados (para-sentinelas), assim como palpação para identificação de eventuais linfonodos suspeitos de comprometimento, que devem ser retirados e enviados para exame. Quando o tumor não se localiza no quadrante súpero-lateral, é realizada uma incisão axilar de 2 a 3 cm, com procedimento idêntico ao descrito.

A linfocintilografia identifica o local da lesão mamária e, algumas horas após, a projeção do linfonodo sentinela. Faz-se a marcação cutânea para que o cirurgião possa incisar a pele próximo da lesão e, dependendo da localização (quadrantes laterais), do linfonodo. O uso do “gama probe” auxilia o cirurgião, que se orienta pela emissão advinda do linfonodo impregnado por Tc-99. O método pode ser associado a corantes para facilitar a identificação do linfonodo em pacientes obesas ou naquelas com mamas volumosas. Em algumas raras situações, o linfonodo corado em azul não é aquele que apresenta maior emissão radioativa, devendo, nestes casos, retirar-se ambos e enviá-los para estudo histopatológico<sup>8</sup>.

O exame imediato por congelação deve ser realizado somente quando o linfonodo tiver mais de 1 cm de diâmetro, para não haver perda de material e prejuízo do estudo após fixação<sup>5</sup>. Há consenso entre os patologistas da necessidade de se realizar cortes multisseriados, o que é inviável no exame intra-operatório<sup>5,7,9</sup>. Realiza-se inicialmente o imprint com exame citológico, seguido do estudo de algumas seções, cujo número varia de acordo com o tamanho do linfonodo. Tal estratégia é útil e permite identificar macrometástases e algumas micrometástases. Apesar de não haver recomendação para estudo imunohistoquímico de rotina no linfonodo sentinela, o método permite a identificação de micrometástases ocultas ou grupamento de células em até 30% das pacientes<sup>9</sup>. Cabe ao cirurgião alertar a paciente para uma possível reintervenção para complementar a linfodectomia dos níveis I e II. Tal decisão vai depender dos fatores prognósticos (diâmetro da metástase linfonodal, idade da paciente, diâmetro da neoplasia, grau e tipo histopatológico e biomarcadores). Como medida prática, e na impossibilidade de avaliação intra-operatória, recomenda-se a remoção dos linfonodos parassentinelas, para excluir a possibilidade de comprometimento dos mesmos, evitando em grande parte das vezes a reintervenção, sem aumento da morbidade<sup>10</sup>.

Recomenda-se a biópsia do linfonodo sentinela em pacientes sem adenomegalia axilar clínica, com tumores menores que 3 cm, ou menores que 5 cm mas com subtipos histológicos especiais, como tubular, adenóide cístico, mucinoso, colóide e papilífero<sup>11</sup>. Se considerarmos que a probabilidade de comprometimento linfonodal aumenta na razão direta do diâmetro tumoral, as pacientes com maior benefício serão aquelas com tumores menores. Indica-se também nos carcinomas *in situ* extensos (maiores de 3 cm) ou multifocais, em especial após procedimentos percutâneos (mamotomia ou “core biopsy”), pela maior probabilidade de focos de invasão no estudo em parafina. Geralmente são os casos nos quais se indica mastectomia (total ou subcutânea) com reconstrução imediata. O uso indiscriminado do linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma ductal *in situ* é inadequado, devendo o procedimento ser restrito a pacientes com tumor ao exame clínico ou à mamografia ou quando for realizada mastectomia<sup>12</sup>. O Quadro 1 resume as indicações e a técnica do linfonodo sentinela constantes da diretriz Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama elaborada pelas Sociedades Brasileiras de Mastologia, Cancerologia e Patologia, além da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, sob coordenação da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina (Projeto Diretrizes)<sup>5</sup>.

## Revisão da literatura

Em 2003 foram publicados os resultados de ensaio clínico do Instituto Europeu de Oncologia de Milão, iniciado em 1998, incluindo mulheres com tumores de mama de até 2 cm, submetidas aleatoriamente a biópsia de linfonodo sentinela isolada ou seguida de dissecação axilar, observando-se 8,8% de falso-negativo em 516 pacientes. Nas 167 pacientes submetidas apenas à retirada do linfonodo sentinela não se observou recidiva axilar após seguimento mediano de 46 meses<sup>3</sup>. Nova publicação do mesmo Instituto de 2005 relatou que de 953 pacientes com linfonodo sentinela negativo que não foram submetidas a dissecação axilar completa ocorreram recidivas axilares em apenas três, após seguimento mediano de 38 meses, sendo a taxa de recidiva considerada menor que o esperado<sup>13</sup>.

Pesquisadores do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova Iorque acompanharam 2340 pacientes com linfonodo sentinela negativo e sem dissecação axilar subsequente e observaram, após seguimento mediano de 31 meses, apenas três casos de recidiva axilar (0,12%)<sup>6</sup>. Publicação italiana de 2005 não observou nenhuma recidiva axilar em 479 pacientes operadas em cinco instituições de 1998 a 2002, após seguimento mediano de cerca de três anos<sup>14</sup>. Autores holandeses relataram, em 2005, ter observado apenas duas recidivas locais em 439 pacientes com linfonodo sentinela negativo, após seguimento mediano de 26 meses. Realizaram revisão sistemática da literatura, concluindo que em todos os trabalhos publicados foram observadas apenas oito recidivas locais, correspondendo a 0,25% das pacientes com linfonodo sentinela negativo<sup>15</sup>.

Nos Estados Unidos, o estudo NSABP B32 iniciou-se em 1999, sendo realizada uma fase de treinamento antes da randomização com 226 cirurgiões, dos quais 187 foram aprovados. O linfonodo sentinela foi identificado em 96,2% dos casos, com falso negativo de 6,7%<sup>2</sup>. Foram divulgados em 2004 os resultados de 150 das 1012 pacientes do ensaio clínico randomizado fase III do Royal Australasian College of Surgeons, iniciado em 2001, comparando linfonodo sentinela com esvaziamento axilar. O linfonodo sentinela foi localizado em 98% das pacientes dos dois grupos, sendo 13% positivos. A taxa de falso-negativo foi 5%<sup>16</sup>. Três publicações de 2006 relataram resultados do ensaio clínico randomizado multicêntrico do Reino Unido ALMANAC, iniciado em 1999, que apresentou falso-negativo de 6,7% na fase de validação, sendo a falha mais freqüente em tumores indiferenciados. O linfonodo sentinela não foi localizado em 3,9% dos

casos, sendo as variáveis associadas obesidade, tumor localizado fora do quadrante súpero-lateral e ausência de visualização do linfonodo na linfocintilografia pré-operatória. Analisando 1031 mulheres submetidas aleatoriamente a biópsia do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, observaram-se, 18 meses após a cirurgia, redução da morbidade (linfedema e perda de sensibilidade) e melhor qualidade de vida nas pacientes submetidas à técnica do linfonodo sentinela<sup>7,11,17</sup>. Três publicações de 2005 do grupo de estudo sobre linfonodo sentinela em câncer de mama da Universidade de Louisville, incluindo 4131 pacientes com tumores com até 5,0 cm de diâmetro sem linfonodos suspeitos de comprometimento neoplásico à palpação (T1-2 N0), mostraram que o linfonodo sentinela foi localizado em 94% dos casos e ocorreram 106 resultados falso-negativos (2,7%). A falha na localização associou-se a idade da paciente maior que 60 anos, tumores não palpáveis e utilização do corante azul isoladamente, além da pouca experiência do cirurgião (menos de 10 casos). Os fatores associados ao falso-negativo foram pouca experiência do cirurgião (11,6% quando havia feito menos de quatro casos), menor tamanho do tumor (9,3% para tamanho menor que 2,5 cm), localização no

### Quadro 1 - Indicações e técnica da pesquisa e rotina para histologia de linfonodo sentinela em câncer de mama.

#### Indicações:

- Carcinoma ductal *in situ* com comedonecrose ou alto grau nuclear (G III), pela possibilidade de microinvasão e eventual comprometimento linfonodal;
  - Carcinoma de mama invasor com diâmetro tumoral inferior a 3,0 cm, tumor único, ausência de comprometimento da pele e com linfonodos axilares sem sinais clínicos de comprometimento.
- Não se deve indicar em pacientes submetidas previamente a biópsia com hematoma, cicatrizes extensas, plástica de mama ou quimioterapia neoadjuvante.

#### Técnica:

- Injeção de radiofármaco seguida de localização com detector portátil de radiação (probe).

#### Estudo anatomopatológico:

##### 1. Exame pré-operatório:

- Isolar o linfonodo sentinela identificado pelo cirurgião do tecido adiposo circunjacente;
- Realizar cortes seriados de 2 a 3 mm de espessura, a partir do hilo;
- Fazer *imprints* citológicos de todas as secções do linfonodo;
- Não é recomendável fazer cortes por congelação, uma vez que tecido linfonodal pode ser perdido no processamento;
- Coloração por hematoxilina-eosina ou tianina, de acordo com a conveniência do patologista;
- Leitura em microscópio óptico para pesquisa de células epiteliais neoplásicas.

##### 2. Exame histológico de rotina:

- Todas as secções devem ser inteiramente submetidas a exame histopatológico;
- Recomenda-se somente um corte para cada secção (Colégio Americano de Patologia); em caso de dúvida quanto à presença de células neoplásicas, podem-se fazer cortes seriados em três níveis;
- Leitura cuidadosa em microscópio óptico.

##### 3. Pesquisa de células neoplásicas por imunohistoquímica:

- A pesquisa imunohistoquímica de células epiteliais metastáticas com anticorpos anti-citoqueratinas em linfonodos negativos ao exame de rotina não é considerada procedimento padrão até que ensaios clínicos comprovem o significado prático.

Fonte: Barros et al.<sup>5</sup>.

quadrante súpero-lateral (10,3%) e menor número de linfonodos retirados (13% quando apenas um linfonodo foi retirado), além da presença de um único linfonodo comprometido e do uso de imunohistoquímica na análise do linfonodo<sup>8-10</sup>.

Foram publicados em 2005 resultados do estudo Z0010 do Grupo de Oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões, iniciado em 1999, que incluiu 5327

pacientes operadas por 198 cirurgiões. Exigiu-se que o cirurgião tivesse realizado previamente no mínimo 20 cirurgias de biópsia de linfonodo sentinela seguida de dissecação completa dos linfonodos axilares, obtendo menos de 15% de falhas. O linfonodo sentinela foi identificado em 98,7% das pacientes, sendo os fatores associados às falhas maior idade e índice de massa corpórea das pacientes, além da experiência do cirurgião menor que 50 procedimentos<sup>6</sup>.

Alguns autores preconizam a conduta cirúrgica expectante para pacientes no estágio clínico I com achado de grupamento de células metastáticas menor que 0,2 mm pela imunohistoquímica ou micrometástases (menores que 2 mm). Tal fato fundamenta-se em estudos que demonstraram, nas pacientes submetidas à linfonodectomia subsequente, ausência de comprometimento dos demais linfonodos. Há, entretanto, controvérsia a respeito de se indicar quimioterapia para essas pacientes, embora publicações recentes tenham indicado maiores índices de recidiva e morte neste grupo<sup>14,18,19</sup>. Havendo macrometástase ou mais de um linfonodo sentinela comprometido, há consenso de que a linfonodectomia dos níveis I e II e a terapêutica adjuvante devem ser efetuadas. No carcinoma intraductal extenso ou multicêntrico, há consenso de que a pesquisa do sentinela deva ser realizada de rotina, pela maior probabilidade de serem encontradas no estudo em parafina, áreas de invasão<sup>20</sup>.

Os resultados dos principais ensaios clínicos sobre o linfonodo sentinela no câncer de mama estão resumidos no Quadro 2. Todos estes estudos comprovaram que o índice de recidiva axilar após a biópsia do linfonodo sentinela é comparável à descrita para a linfonodectomia. A falha na identificação do linfonodo sentinela ocorre em até 6% das pacientes e o falso-negativo varia de 5 a 10%, sendo o principal fator associado à falta de experiência do cirurgião. Embora as recidivas axilares sejam raras, ainda não é possível avaliar o efeito a longo prazo de deixar de retirar linfonodos comprometidos (substadiando a paciente), devido ao curto período de seguimento.

Não há estudos randomizados que comprovem a segurança do método na presença de tumores invasivos multicêntricos, embora haja maior aceitação em estudar sua aplicação. Não há, no momento, suporte científico suficiente para se aplicar o método na gravidez, existindo risco de reação alérgica na mãe ao corante, com repercussões para o feto. A identificação do linfonodo sentinela com radioisótopos na gravidez é factível, mas o pequeno número de casos não permite conclusões<sup>21</sup>. Há, na gestação, maior agressividade tumoral, com maior frequência de micrometástases axilares, sendo

#### Quadro 2 - Principais ensaios clínicos sobre linfonodo sentinela.

##### **Instituto Europeu de Oncologia (Milão)<sup>3</sup>**

Metodologia: Compara linfonodo sentinela com linfonodo sentinela+dissecação axilar completa  
Desfechos: Acurácia do linfonodo sentinela na detecção de metástases axilares (não tem poder estatístico para avaliar efeitos na sobrevida)

Início: 1998

Resultados (2003): 516 pacientes operadas com tumores de até 2,0 cm, das quais 257 no grupo linfonodo sentinela+dissecação axilar completa. A taxa de falso-negativo foi de 8,8% (falso-negativo=linfonodo sentinela negativo e metástase axilar na dissecação completa)

##### **América do Norte (Multicêntrico) NSABP B-32<sup>2</sup>**

Metodologia: Compara linfonodo sentinela com linfonodo sentinela+dissecação axilar completa  
Desfechos: Recidiva loco-regional, mortalidade e morbidade relacionada à dissecação axilar

Início: 1999

Resultados (2005): A taxa de falso-negativo observada na fase de validação foi de 9,7% e as reações alérgicas foram raras

##### **Austrália e Nova Zelândia (Multicêntrico) RACS SNAC (The Royal Australasian College of Surgeons Sentinel Node versus Axillary Clearance trial)<sup>16</sup>**

Metodologia: Compara linfonodo sentinela com linfonodo sentinela+dissecação axilar completa  
Início: 2001

Desfechos: Taxa de localização e de falso-negativo do linfonodo sentinela, morbidade da dissecação axilar

Resultados (2004): 1012 pacientes operadas, análise de 150 casos: identificação do linfonodo sentinela em 98% das pacientes dos dois grupos, sendo 13% dos linfonodos sentinela positivos. A taxa de falso-negativo foi 5%. O tratamento padrão na Austrália e Nova Zelândia é a dissecação axilar completa

##### **Reino Unido (Multicêntrico) ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Axillary Clearance)<sup>7,11</sup>**

Metodologia: Compara linfonodo sentinela com dissecação axilar completa

Desfechos: Na fase de validação, falso-negativo do linfonodo sentinela. Na segunda fase, recidiva loco-regional, qualidade de vida, morbidade relacionada à dissecação axilar e custo do tratamento

Início: 1999

Resultados (2006): O falso-negativo na primeira fase foi de 6,7%. Em 1031 pacientes, a morbidade associada à cirurgia foi menor no grupo submetido ao linfonodo sentinela, com melhor qualidade de vida. No Reino Unido, o linfonodo sentinela só é realizado para pesquisa clínica

##### **Estados Unidos (Multicêntrico – Grupo de Estudo do linfonodo sentinela em Mama da Universidade de Louisville)<sup>8-10</sup>**

Metodologia: Análise prospectivamente 4131 pacientes com tumores de até 5,0 cm, sem linfonodos suspeitos à palpação axilar (T1-2N0) operadas por 399 cirurgiões de várias instituições, realizando a pesquisa do linfonodo sentinela e a seguir a linfonodectomia axilar em todas as pacientes

Desfechos: Identificação do linfonodo sentinela e taxa de falso-negativo

Início: 1997

Resultados (2005): O linfonodo sentinela foi identificado em 94% das pacientes e a taxa de falso-negativo foi de 7,9%. O único fator associado a estes dois resultados favoráveis foi a experiência do cirurgião de mais de 20 casos

##### **Estados Unidos (Multicêntrico) ACSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0010<sup>6</sup>**

Metodologia: Realiza dissecação axilar (níveis I e II) apenas quando o linfonodo sentinela não é identificado ou é positivo

Desfechos: Taxa de identificação do linfonodo sentinela; recidiva axilar; recidiva local

Início: 1999

Resultados (2005): O linfonodo sentinela foi identificado em 98,7% das 5327 pacientes. Após seguimento mediano de 31 meses ocorreu recidiva axilar em 12 pacientes com linfonodo sentinela negativo

mais prudente realizar a linfonodectomia axilar dos níveis I e II. Consideramos que, para a segura aplicação da técnica nesta situação, devem-se aguardar novos estudos com maior casuística e seguimento, assim como o monitoramento de possíveis complicações fetais a longo prazo. As diretrizes norte-americanas não recomendam o procedimento na gestação.

A linfocintigrafia pode identificar adequadamente o linfonodo sentinela em 99% das pacientes após biópsia prévia<sup>12</sup>. Com a utilização da quimioterapia primária, com o intuito de avaliar a resposta do tumor às drogas e aumentar a possibilidade de cirurgia conservadora, há muita controvérsia a respeito da pesquisa do linfonodo sentinela nestas pacientes, pois teria como desvantagem a destruição das metástases, com perda da informação prognóstica. Alguns autores propõem a retirada do linfonodo sentinela antes do início da quimioterapia neoadjuvante, obtendo-se assim informação prognóstica, facilitando inclusive a escolha do esquema a ser utilizado<sup>22</sup>. Outros acham que a informação prognóstica obtida dos linfonodos axilares após a terapia primária seria mais importante como fator prognóstico. Sendo negativo, pode-se evitar a linfonodectomia. A avaliação do linfonodo sentinela nestes casos demonstrou resultados conflitantes em diversos estudos, tendo apresentado acurácia entre 77 e 100%<sup>23</sup>. Nas pacientes com tumores nos estádios clínicos IIb e III submetidas à quimioterapia primária, indica-se a linfonodectomia axilar mesmo naquelas com regressão total do tumor primário ou da adenomegalia axilar.

## Conclusões

Um novo paradigma da cirurgia mamária vem sendo desenhado na última década. Vivenciamos o

período em que o tratamento deveria ser tão radical quanto tolerado pela paciente, sem, no entanto, garantir o sucesso terapêutico. Atualmente buscam-se, pelos fatores prognósticos morfológicos, moleculares e genéticos, informações para se instituir a terapêutica loco-regional e sistêmica individualizada, com menor mutilação, maior controle loco-regional e melhor qualidade de vida para as pacientes. Sendo a linfonodectomia axilar uma das responsáveis pelas seqüelas atuais do tratamento cirúrgico do câncer inicial de mama, não se justifica sua realização rotineira na avaliação de pacientes sem linfonodos palpáveis (N0). O estudo do linfonodo sentinela é a melhor conduta para estas pacientes, desde que realizado por equipe multidisciplinar capacitada. Faltam ainda resultados a longo prazo de grandes ensaios clínicos como NSABP B-32 e ACSOG Z0010, que possibilitarão avaliar o efeito do falso-negativo do linfonodo sentinela sobre metástases a distância e mortalidade.

Embora o linfonodo sentinela seja atualmente a técnica padrão para o tratamento cirúrgico do câncer de mama inicial sem linfonodos suspeitos à palpação axilar em centros especializados, é prudente que o procedimento seja realizado apenas por cirurgiões que já tenham adquirido experiência com a técnica. No Brasil, dificilmente o médico dedica-se exclusivamente ao tratamento das doenças das mamas, atuando frequentemente em Ginecologia e Obstetrícia, e, em inúmeros hospitais, há dificuldades técnicas para realizar a pesquisa do linfonodo sentinela, particularmente utilizando o colóide radioativo. Torna-se, portanto, restrito o número de profissionais que poderá se capacitar adequadamente para realizar com segurança o procedimento. A disseminação indiscriminada da técnica pode levar ao tratamento inadequado das pacientes.

## Referências

1. Martin C, Cutuli B, Velten M. Predictive model of axillary lymph node involvement in women with small invasive breast carcinoma: axillary metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94(2):314-22.
2. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241(1):48-54.
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
4. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):651-6.
5. Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, Anelli A, Figueira Filho A, Del Giglio A, et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. In: Projeto diretrizes. Brasília: Associação Médica Brasileira/ Conselho Federal de Medicina; 2002. v. 2.
6. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE Jr, Beitsch PD, Hansen NM, et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg*. 2005;242(4):593-602.

7. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer - results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99(2):203-8.
8. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery.* 2005;138(1):56-63.
9. Martin RC 2<sup>nd</sup>, Chagpar AB, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2005;241(6):1005-15.
10. Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2<sup>nd</sup>, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2005;190(6):915-9.
11. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
12. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(2):159-63.
13. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, 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.* 2005;41(2):231-7.
14. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(7):715-20.
15. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):29-33.
16. Ung OA. Australasian experience and trials in sentinel lymph node biopsy: The RACS SNAC trial. *Asian J Surg.* 2004;27(4):284-90.
17. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-93.
18. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ? Analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):311-4.
19. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow up of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240(3):462-8.
20. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg.* 2003;138(3):309-13.
21. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(9):1348-51.
22. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol.* 2003;12(4):271-6.
23. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2694-702.