

## Preservação da axila positiva que se tornou negativa após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama: primeiras evidências de prognóstico

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana<sup>1</sup>, Viviane Galimberti<sup>1</sup>

Quando a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) foi instituída pela primeira vez, as indicações eram estritamente limitadas ao câncer de mama precoce. Era altamente controverso se a BLS deveria ser realizada em mulheres submetidas ao tratamento neoadjuvante.

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2014 indicam que a maioria das mulheres com câncer de mama deve ser submetida à BLS, além de demonstrarem “provas de nível intermediário” de que os benefícios do tratamento neoadjuvante seguidos de BLS superaram os malefícios. No entanto, as diretrizes não recomendam BLS em mulheres com axila comprometida antes do tratamento neoadjuvante, mesmo que se torne cN0 depois. A razão para isso foi de que a taxa de falsos negativos pode variar de 10 a 30%, dados considerados em um nível inaceitavelmente elevado<sup>1</sup>. Vários estudos, de fato, encontraram taxas acima de 10%<sup>2-5</sup>, enquanto outros encontraram índices abaixo de 10%<sup>6-9</sup>. Contudo, o significado clínico de uma alta taxa de falso negativo não é claro, uma vez que os estudos randomizados sobre BLS pós-quimioterapia neoadjuvante descobriram que, enquanto a taxa de falso-negativos foi da ordem de 10% (grupo controle), a taxa de recidiva axilar no grupo submetido somente a BLS era na ordem de 1%<sup>10,11</sup>.

Para abordar esta questão, recentemente foi publicado um estudo retrospectivo do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão que investigou os resultados de uma série consecutiva de pacientes tratadas entre 2000 e 2010 submetidas a tratamento neoadjuvante. Trata-se do primeiro estudo clínico a demonstrar a segurança em realizar BLS após Quimioterapia neoadjuvante (QT neo), no qual o enfoque principal, diferentemente do estudo SENTINA e ACOZOG Z1071, foi avaliar a taxa de recidiva axilar e sobrevida global destas pacientes com uma abordagem diferenciada dos resultados. Neste estudo, um grupo de 147 pacientes com axila cN1/2 anterior ao tratamento neoadjuvante tornou-se cN0 após a quimioterapia e foi submetido a BLS com esvaziamento axilar quando um linfonodo sentinela era positivo. Estes dados foram comparados com uma série consecutiva de 247 pacientes tratados durante o mesmo período, que antes da neoadjuvância eram cN0 e assim permaneceram após o tratamento<sup>11</sup>.

Após um acompanhamento médio de 61 meses, a recidiva axilar ocorreu apenas em uma paciente cN0 (0,4%) e em uma paciente cN1/N2 (0,7%) como primeiro evento. Esta taxa de recidiva axilar foi semelhante à série histórica. Houve, além disso, uma recidiva local e regional simultâneas em cada grupo, sugerindo que BLS é aceitável em cN1/2 pacientes que se tornam cN0 após a terapia neoadjuvante. Além disso, os resultados das taxas de sobrevida foram muito semelhantes nos dois grupos, com uma sobrevida global em 5 anos de 90,7% (IC95%, 87,7–93,7), sendo 93,3% (IC95%, 90,0–96,6) no grupo inicialmente cN0 e 86,3% (IC95% 80,6–92,1) naquelas pacientes inicialmente c N1/N2. Estas taxas também semelhantes à série histórica<sup>11</sup>.

O diferencial deste estudo clínico foi que, diferentemente do trial SENTINA e do ACOZOG Z1071, de fase II, foi utilizada somente a técnica padrão para localização do linfonodo sentinela

<sup>1</sup>Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão, Itália.

Endereço para correspondência: Sabrina Kahler Ribeiro Fontana – Rua Luis Antunes, 1140/502 – Panazzolo – CEP 95080-000 – Caxias do Sul (RS), Brasil – E-mail: safontana@terra.com.br

com radiofármaco<sup>11</sup>. Além disso, o número de linfonodos retirados não influenciou a performance do método naquelas pacientes que inicialmente eram N1/N2 e se tornaram N0, como foi considerado por Boughey et al.<sup>3</sup>. Portanto, alguns questionamentos podem ser considerados quanto à influência ou não destes aspectos nos resultados apresentados pelo estudo em questão. Como o estudo trata da primeira evidência de prognóstico nesta população, o fato de não ter sido utilizado clip metálico na demarcação pré-tratamento neoadjuvante e de não ter sido dividido o grupo N1/N2 (fatores estes que poderiam influenciar nas taxas de detecção), poderia ter qualquer influência nos números apresentados?

O fato é que, com estes dados torna-se factível a BLS em cN1/2 pacientes que se tornam cN0 após terapia neoadjuvante, particularmente naquelas sem doença residual na mama (pT0/pTx), pois o *status* do linfonodo sentinela mantém a expectativa de bom prognóstico. Já nos casos de pacientes com doença residual pT1/2/3, a linfadenectomia axilar não influencia a sobrevida global, a sobrevida livre de doença e até mesmo o controle local<sup>11</sup>.

O Painel de Conferência de St. Gallen 2015<sup>12</sup> também considerou que a BLS é apropriada em pacientes com axila clinicamente positiva na apresentação cujo estadiamento tenha sido modificado após a quimioterapia neoadjuvante, mas que é necessário o esvaziamento axilar se um linfonodo sentinela for positivo. As taxas de falso-negativos, no entanto, permanecem elevadas, a menos que três ou mais linfonodos sentinelas forem examinados.

O estudo, além de apresentar uma amostra reduzida, é também retrospectivo e, portanto, apresenta todas as limitações que isso implica e, com certeza, mais estudos prospectivos serão necessários. É possível que a radioterapia na parede torácica e/ou linfonodos regionais possa ser útil em pacientes cN1 que se tornam cN0 após tratamento neoadjuvante, como vem sendo avaliada pelos trials NSABP B-51/ RTOG e Alliance<sup>11</sup>.

## Referências

1. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(8):688-94.
2. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms Gisela, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
3. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
4. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K, Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg*. 2012;36(12):2847-52.
5. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;19(10):3177-84.
6. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2016;3(5):539-46.
7. 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.
8. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2946-52.
9. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
10. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.

11. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *EJSO* in press. 2015.
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gerber RD, Gnani M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015;(8):1533-46.