

Linfonodo sentinela em câncer de mama: situações especiais na prática clínica

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: special situations in clinical practice

Solange Maria Torchia Carvalho¹, Fabiana Baroni Alves Makdissi²

Descritores

Biópsia de linfonodo sentinela
Neoplasias da mama
Carcinoma intraductal não infiltrante
Gravidez

Keywords

Sentinel lymph node biopsy
Breast cancer
Carcinoma, intraductal, noninfiltrating
Pregnancy

RESUMO

A biópsia do linfonodo sentinela já é um procedimento consagrado tanto em nível nacional quanto internacional para a avaliação da axila de pacientes com câncer de mama diagnosticado na sua fase inicial. Porém, ainda existem algumas situações que geram dúvidas tanto sobre a melhor abordagem, quanto o tratamento. Nos últimos anos, temos observado um crescente interesse em relação à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e na maneira como utilizá-la em algumas situações especiais como no carcinoma ductal *in situ* (CDIS), quando há drenagem para a mamária interna, câncer de mama na gravidez, mastectomia profilática e tratamento quimioterápico sistêmico pré-operatório (quimioterapia sistêmica neoadjuvante – QT neo). Existem diversos estudos prospectivos em andamento para se estabelecer a conduta ideal. Porém, enquanto os resultados não são publicados, necessitamos nos atualizar com relação à melhor maneira de abordá-los. Este artigo tentou apresentar, de maneira clara e resumida, o que há de mais recente publicado em relação a essas situações.

ABSTRACT

The sentinel lymph node biopsy is an accepted procedure at a national and international level to study the axillary status of patients with early-stage breast cancer. However there are some special situations that create some doubts about the better way to diagnostic and to treat it. In the last years we have seen a greatest interest in sentinel lymph node biopsy (SLNB) and in the manner how to use it in some special situations like ductal carcinoma in situ, when there is migration to internal mammary lymph nodes, breast cancer and pregnancy, during prophylactic mastectomy and systemic therapy before surgery (preoperative chemotherapy). There are several prospective studies going on, with the intent to determine the ideal treatment for these special situations. While these results are not published, we must be aware of the better way to treat them. This article tries to show, in an easy and clear way, what have been published recently about these situations.

¹ Doutora em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

² Mestre e Doutoranda em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Solange Maria Torchia Carvalho – Rua Borges Lagoa, 1.65, cjto. 156 – CEP: 04038-032 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: solcarvalho@uol.com.br

Recebido em: 10/02/2010 Aceito em: 21/09/2010

Introdução

O *status* linfonodal axilar ainda é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama. Historicamente, o esvaziamento axilar (EA) era o responsável por fornecer essa informação. Com o advento da mamografia e seu maior acesso à população, aumentou-se o diagnóstico de câncer de mama em estádios clínicos iniciais, quando os linfonodos axilares não se mostram comprometidos por tumor. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) mostrou ser um procedimento com alta sensibilidade, especificidade e acurácia e que permitia definir o *status* linfonodal axilar¹.

Atualizações da indicação da BLS em situações especiais

De maneira geral, há uma concordância com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para a realização da BLS na prática clínica².

Algumas situações, porém, ainda geram dúvidas quanto à indicação e à maneira de abordar o LS. A intenção deste artigo foi rever essas situações e realizar uma revisão na literatura do que há de mais recente sobre esses pontos para oferecer ao ginecologista e ao mastologista uma visão mais ampla do procedimento.

Micrometástases

Segundo a classificação de câncer de mama (TNM), as metástases linfonodais são divididas em macrometástases, quando medem mais do que 2,0 mm, micrometástases (MM), quando medem de 0,2 a 2,0 mm e células tumorais isoladas (CTIs), para as células isoladas e pequenos agrupamentos de células tumorais menores ou iguais a 0,2 mm. As MM são classificadas como linfonodo (LN) positivos (pN1mi)³. A presença de grupos de células tumorais na luz de um linfático aferente (que pode corresponder a uma metástase em trânsito) e a extensão extracapsular (que corresponde à presença de neoplasia no tecido adiposo adjacente ao linfonodo e tem sido associada com aumento de risco de recorrência axilar) não devem ser descritas como metástase linfonodal⁴. Quando há o achado de múltiplas metástases linfonodais, o tamanho do maior foco deve ser utilizado para a classificação. Quando múltiplas pequenas metástases estão agrupadas, o tamanho do maior foco confluyente deve ser utilizado⁴.

Significado clínico das MM

A presença de MM no LS ainda é motivo de controvérsia. Historicamente se observava que a presença de metástases linfonodais estava associada a uma menor sobrevida. Em 1978, Fisher et al. encontraram uma taxa de recorrência ou morte pela doença nas pacientes portadoras de metástases, menores do que 2 mm, muito próximas daquelas pacientes portadoras de macrometástases, quando comparadas àquelas portadoras

de LN negativos, embora a sobrevida global não fosse significativamente pior nas pacientes com MM⁵. Na sexta edição do Manual de Estadiamento de Câncer (TNM), revisada pela AJCC, estabeleceu-se que metástases menores do que 0,2 mm poderiam ser ignoradas para fins de estadiamento, embora sua presença pudesse ser designada pN0(i+), sendo que o “i” indicaria célula tumoral isolada, mesmo se o tumor estivesse presente em vários agregados. O encontro de metástases linfonodais maiores do que 0,2 mm e menores do que 2,0 mm é considerado MM, sendo designado pN1mi³.

Em 2004, Sakorafas et al. publicaram uma meta-análise de todos os estudos publicados de 1996 a 2003, em que analisavam a relação entre o tamanho do LN e o prognóstico em pacientes portadoras de câncer de mama. Concluíram que as MM estavam significativamente associadas a um pior prognóstico⁶.

Diversos estudos também mostraram que pacientes com metástase linfonodal, detectada apenas pela técnica de imunoistoquímica (IHQ), apresentavam um pior prognóstico quando comparadas com pacientes com LN realmente negativos⁷. A presença de metástase linfonodal detectadas por IHQ está associada com uma chance de 4 a 20% de se encontrar um LN não-sentinela, positivo no HE. Portanto, se o esvaziamento axilar não for realizado, há uma chance de se subestadiar 4 a 20% dos pacientes que apresentariam outros LN positivos na cadeia ganglionar⁷.

Segundo o estudo de Reed et al., após análise de 1.259 pacientes, a presença de MM no LS estava associada à presença de outros LN axilares positivos e a uma maior taxa de recorrência a distância, o que não foi observado com os LS com CTIs, sugerindo que pacientes com pN1mi deveriam ser submetidas a esvaziamento axilar e a um tratamento sistêmico adjuvante⁸.

A Sociedade Europeia de Oncologia, na 11ª Conferência em Saint Gallen, reuniu um total de 43 especialistas de todo o mundo para discutir, entre outros temas, a conduta nas MM em pacientes portadoras de câncer de mama. Observaram uma forte evidência de que o encontro de MM de 0,2 mm até 2,0 mm estava associado com uma maior chance de recorrência local. Portanto, sugerem a realização de esvaziamento axilar⁹.

Com base em diversos trabalhos realizados nos últimos anos e segundo a determinação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)² e, mais recentemente, segundo o Consenso de Saint Gallen (2009), recomenda-se que pacientes portadoras de câncer de mama, que apresentam pN1mi, no LNS, devam ser submetidas ao esvaziamento axilar⁹. Ainda não há consenso em relação ao encontro de CTIs; essas pacientes pN0(i+), portanto, não necessitam ser submetidas a esvaziamento axilar.

Gravidez

A ocorrência de câncer de mama durante a gestação representa um dos poucos pontos em que ainda não há um consenso sobre a aplicação do LS. Segundo o consenso da ASCO, em

2005 não havia dados suficientes que indicassem a segurança da realização da BLNS em pacientes grávidas. Segundo dados do Comitê Internacional de Proteção Radiológica, o risco fetal é mínimo e os procedimentos mais comuns realizados com o uso da medicina nuclear raramente representam uma indicação para término de gestações ou para se evitar utilizá-los durante a gravidez¹⁰. Quando o diagnóstico de câncer de mama é feito durante a gravidez, os linfonodos axilares estão frequentemente comprometidos por neoplasia e por isso alguns autores usam esse dado para realizar o esvaziamento axilar, além de argumentarem que as modificações fisiológicas da gravidez que ocorrem na mama poderiam afetar a sua drenagem linfática, aumentando a possibilidade de encontro de falsos negativos no LS.

O Instituto Europeu de Oncologia utiliza a técnica de BLS (apenas o uso de radiofármaco) em pacientes grávidas, observando um baixo risco para o feto após o ajuste das doses¹¹. Segundo outro recente estudo, o uso da linfocintilografia não expõe o feto à significativa dose de radiação e não se deve deixar de realizar a BLS durante a gravidez se houver indicação¹².

Mastectomia profilática

Em seu consenso, a ASCO não faz comentário sobre o uso da BLS nas pacientes submetidas à mastectomia profilática (MP)². O substrato que sustenta a realização da BLS nas MPs é a possibilidade do encontro de lesões invasivas no produto da mastectomia, evitando-se assim um posterior esvaziamento axilar, necessário para o posterior planejamento terapêutico. Uma vez que a mastectomia é realizada, a oportunidade de se realizar a BLS é perdida. A patologia dos produtos de mastectomia mostra uma incidência de 3,5 a 5% de lesões invasivas ocultas¹³. Segundo Dupont et al., apenas 7% das pacientes analisadas obtiveram algum benefício do uso da BLS em MP¹³. Já no estudo de Soran et al., após a análise de 155 casos de MP contralateral, observou-se que em apenas 2,5% dos pacientes foi encontrado algum achado patológico em que a BLS trouxe algum benefício¹⁴. Segundo outro estudo, após a análise prospectiva de 436 casos de MP, foi identificado um total de 22 casos que continham câncer na peça cirúrgica (5%), sendo que em 14 casos foram identificados CDIS e em 8 casos, carcinoma ductal invasivo (CDI)¹⁵. A partir dos achados, não foi indicada a realização rotineira de BLS nos pacientes submetidos a MP, porém no grupo de pacientes, consideradas de alto risco, com história de carcinoma lobular invasivo ou *in situ* e em pacientes com idade acima de 60 anos, a BLS deveria ser considerada.

Até que séries prospectivas maiores sejam publicadas, a realização da BLS nas MPs deve ser individualizada e realizada com bastante critério.

Mamária interna

O clássico trabalho de Veronesi et al. mostrou que não há aumento na sobrevida global de pacientes submetidas à ressecção

dos linfonodos da cadeia mamária interna (LN-MI), quando comparados com a técnica cirúrgica convencional, sem ressecção desses linfonodos e que os linfonodos da MI raramente são de recorrência local em pacientes com câncer de mama inicial¹⁶. Porém, o encontro de linfonodos positivos na cadeia MI é um fator prognóstico importante, comparável à presença de linfonodos axilares (LN-Ax) positivos. O real benefício obtido com o encontro destes LN-MI positivos ocorre nas pacientes que apresentam LN-Ax negativos, e que, portanto, não seriam submetidas a tratamento sistêmico adjuvante.

Segundo o consenso da ASCO, em 2005, não havia dados suficientes para indicar a BLS para avaliar a cadeia MI². Já de acordo com o estudo de Heuts et al., incluindo um total de 1.008 pacientes, concluiu-se que a avaliação do LNS-MI melhorou o estadiamento dos linfonodos em pacientes com câncer de mama e que os pacientes com LS com captação em MI, apresentavam um aumento risco de envolvimento da MI¹⁷.

Coombs et al. identificaram diversos fatores que independentemente predizem a identificação do LNS-MI e sua positividade em pacientes nos estádios clínicos I e II, como, idade inferior a 35 anos, grau tumoral 3 e presença de invasão vaso-linfática¹⁸. Esses dados se somam ao achado de Veronesi, que observou que as pacientes com metástase na MI, quando submetidas a tratamento quimioterápico e radioterápico adequados, apresentaram uma sobrevida de 95% em 5 anos¹⁹.

Com esses dados, uma vez que o cirurgião esteja familiarizado com a técnica de dissecação do LNS-MI, parece haver um real benefício do encontro de LNS-MI positivos, para que possamos oferecer o tratamento sistêmico e radioterápico mais adequado.

Carcinoma ductal *in situ*

O estadiamento axilar não é necessário nas pacientes portadoras de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), mas em alguns casos o estadiamento axilar tem o propósito de evitar uma segunda operação. A ASCO recomenda que as pacientes portadoras de CDIS, que deverão ser submetidas à mastectomia, realizem a BLNS, uma vez que há possibilidade de se encontrar na peça operatória algum foco de carcinoma invasivo, perdendo-se a oportunidade de realização de um procedimento menos invasivo².

Segundo o Instituto Europeu de Oncologia, a BLS não deve ser um procedimento padrão, devido à baixa prevalência de envolvimento metastático nos LNS. O único critério para seu uso seria a incerteza com relação à presença de focos invasivos no diagnóstico histológico definitivo²⁰. Em uma recente meta-análise, incluindo 22 trabalhos, Ansari et al., analisaram a incidência de metástase em LNS de pacientes com diagnóstico pré-operatório e pós-operatório. Observaram no primeiro grupo uma incidência de 7,4% de metástase no LS, contra 3,7% no segundo grupo e concluíram que pacientes com diagnóstico pré-operatório de CDIS deveriam ser considerados para realizar a BLS²¹.

Linfonodo sentinela e neoadjuvância

Apesar de o *status* axilar representar o mais importante fator prognóstico no tratamento do câncer de mama¹, sua identificação e o melhor momento de sua avaliação na paciente que será submetida a tratamento sistêmico neoadjuvante (QT neo), permanece ainda duvidoso. A possibilidade de realização de QT neo oferece à mulher cirurgias menos radicais e mais estéticas. Tal tema ganha força entre médicos e pacientes e estudos têm sido realizados para delinear as repostas. Após a QT neo, o tratamento axilar de escolha é o esvaziamento axilar dos níveis I e II. Porém, sabe-se que até 58% das pacientes têm ausência de tumor na avaliação patológica desses LNs após a quimioterapia e que 32% podem apresentar resposta patológica completa após a quimioterapia. Por esse motivo, acredita-se que a pesquisa do LS poderia ser perfeitamente indicada para esse grupo de pacientes.

Segundo padronizações atuais, caso a paciente tenha realizado a BLNS antes do início da quimioterapia com resultado negativo, esta pode vir a ser liberada do esvaziamento axilar de rotina na pós-quimioterapia mesmo que venha a realizar a mastectomia²². O maior inconveniente para as pacientes nesses casos seria a necessidade de duas cirurgias: uma antes e outra após o tratamento quimioterápico.

Por esse motivo, outros estudos advogam ainda sem consenso a realização da pesquisa do LS nas pacientes após a quimioterapia. Acredita-se que a quimioterapia possa causar fibrose e contração cicatricial dos ductos linfáticos e induzir a equipe cirúrgica a encontrar menos frequentemente o LNS ou a aumentar o número dos falso-negativos, pela alteração na rede linfática. Porém, em estudo de meta-análise Xing et al.²³ observaram que a identificação do LNS ocorreu em 91% das pacientes com taxa de falso-negativo de 12%, considerados permitidos para que o tratamento final das pacientes não fosse alterado. Como as pacientes já teriam recebido a quimioterapia previamente à cirurgia, o maior problema talvez fosse que um maior número de falso-negativos poderia dificultar a estratificação das pacientes quanto à radioterapia ou um maior número de recorrências axilares, dados esses não identificados nos resultados do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol (NABP) B27*²⁴.

Com um número crescente de pacientes sendo submetidas ao tratamento neoadjuvante e com a identificação de subgrupos que se beneficiam de um ou de outro tratamento, questiona-se, ainda, se as pacientes com tumores triplo-negativos (TN), ou seja, pacientes cujos tumores apresentam-se com pesquisa negativa para receptores de estrógeno, progesterona e HER 2, poderiam ser candidatas ao tratamento quimioterápico seguido de cirurgia conservadora já que apresentam pior prognóstico em relação às pacientes com receptores presentes. Freedman et al. acreditam que o maior risco para esse grupo de pacientes seja o de recorrência sistêmica e não-locorreginal, portanto, seriam também candidatas ao tratamento conservador pós neoadjuvância²⁵.

Conclusão

Como podemos observar, muitas dessas situações corriqueiras na prática clínica ainda não apresentam consenso quanto à melhor abordagem. Acreditamos que o conhecimento atualizado do uso do LS nesses subgrupos possa melhorar a atuação do profissional, beneficiando cada vez mais o paciente.

Referências

1. 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.
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-20.
3. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. 6. ed. New York: Wiley-Liss; 2007.
4. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, van Diest P, van Deurzen C, Seiben I, Regitnig P, Asslaber M, Foschini MP, Sapino A, Castellano I, Callagy G, Arkoumani E, Kulka J, Wells CA. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer*. 2008;44(15):2185-91.
5. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer*. 1978;42(4):2032-8.
6. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(8):807-16. Review.
7. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206(2):261-8.
8. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafta L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009;208(3):333-40.
9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-29.
10. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332.
11. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78-83.
12. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1143-7.

13. Dupont EL, Kuhn MA, McCann C, Salud C, Spanton JL, Cox CE. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg*. 2000 ;180(4):274-7.
14. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):646-51.
15. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer*. 2006;107(7):1440-7.
16. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1999;35(9):1320-5.
17. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):252-7.
18. Coombs NJ, Boyages J, French JR, Ung OA. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? *Eur J Cancer*. 2009;45(5):789-94.
19. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1553-60.
20. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg*. 2008;247(2):315-9.
21. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008;95(5):547-54.
22. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al; NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(2):122-92.
23. 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*. 2006;93(5):539-46.
24. 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.
25. Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer*. 2009;115(5):946-51.