

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Unidade da Mama da Unidade Local de Saúde de Santo António

Marco Filipe Pinto Coelho

M

2024



Unidade da Mama da Unidade Local de Saúde de Santo António

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante: Marco Filipe Pinto Coelho

Aluno do 6ºano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: up20150100@icbas.up.pt

Orientador: Doutora Susana Maria Correia Marta Moutinho

Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetrícia da ULS de Santo António

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientador: Professor Doutor António Tomé da Costa Pereira

Assistente Graduado Sénior de Ginecologia/Obstetrícia

Diretor do Departamento da Mulher, ULS de Santo António

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Regente da Unidade Curricular de 6º Ano: Medicina da Mulher

maio, 2024



Marco Filipe Pinto Coelho



Doutora Susana Maria Correia Marta Moutinho



Professor Doutor António Tomé da Costa Pereira

Agradecimentos

À minha orientadora, a Doutora Susana Marta Moutinho, expresso a minha sincera gratidão pela sua dedicação e disponibilidade.

Ao professor Doutor António Tomé, expresso a minha gratidão pelo seu empenho, comprometimento e diligente exigência nas atividades da nossa escola, estou certo que contribui para a excelência do ensino médico do ICBAS.

Ao meu amigo, Dr. Armando Faria e Menezes, distinto jurista, manifesto o meu apreço pela sua amizade, consubstanciada nas suas valiosas orientações sobre os nobres e relevantes princípios da vida.

Ao meu amigo, o Dr. José Davide, eminente clínico, expresso a minha profunda admiração e gratidão, reconhecendo-o como uma inspiração para as minhas práticas clínicas futuras.

A todos, família, amigos, demais colegas e conhecidos que, de alguma forma marcaram o meu percurso, expresso o meu profundo agradecimento.

Resumo

O cancro da mama é um dos problemas de saúde pública com maior impacto entre as mulheres, sendo, inclusive, o tumor maligno mais diagnosticado e a sua incidência continua a aumentar em todo o mundo.¹ Assim, como estágio profissionalizante de 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina, o aluno realizou um estágio, de 92 horas, sob orientação, na área cirúrgica da Unidade da Mama (UM) da Unidade Local de Saúde de Santo António, para aprofundar o conhecimento nesta patologia tão frequente.

Inicialmente teve como finalidade desenvolver aptidões na abordagem ao carcinoma da mama, tais como, compreender a organização da UM, adquirir capacidades de orientação diagnóstica e terapêutica, consolidar o conhecimento teórico, bem como, observar a integração das diferentes especialidades na abordagem multidisciplinar ao doente oncológico. Durante o estágio, considerou-se também pertinente compreender a evolução, nas últimas décadas, da abordagem cirúrgica ao carcinoma da mama.

Para complementar, e para compreender as alterações à prática clínica relativamente à cirurgia axilar, realizou-se uma revisão da evolução das *guidelines* de atuação face ao resultado da biópsia do gânglio sentinela (BGS), através de uma revisão de cinco artigos que permitiram concretizar alterações à prática clínica (*IBSCG 23-01, Z0011, AMAROS, SENTINA e ACOSOG-Z1071*). O estudo do gânglio sentinela (GS) começou no século passado, postulando-se a existência de um padrão de drenagem linfática ordeiro, previsível e de um primeiro gânglio linfático funcional e filtrador de células tumorais. A sua biópsia é o *gold standard* na abordagem loco-regional ao carcinoma da mama, e em caso de positividade para metastização, o esvaziamento axilar (EA) era o padrão na abordagem do cancro da mama, executado, indistintamente, em todas as doentes com esta patologia. Contudo, os artigos referidos mostraram que:

- A longo-prazo as sequelas da intervenção cirúrgica axilar compreendem neuropatia sensorial, motora e linfedema, não existindo vantagem no EA, em caso de micro metástases no GS;
- Em doentes com carcinoma T1 ou T2 invasivo, com 1 a 2 GS positivos não existe vantagem em EA quando comparado com cirurgia conservadora e radioterapia (RT) axilar;
- O EA e a RT axilar, após GS positivo, fornece excelente controlo axilar, comparável em pacientes com carcinoma T1-2 e sem linfadenopatia palpável;
- A BGS, após a quimioterapia neoadjuvante, é uma abordagem precisa para avaliar a resposta ao tratamento em doentes com axila previamente positiva, podendo ajudar

a evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários em pacientes com carcinoma de mama.

Assim, a execução deste estágio contribuiu significativamente para melhorar a relação médico-doente, consolidar a abordagem prática ao doente oncológico, acentuando a importância da multidisciplinaridade no tratamento oncológico.

Palavras-chave (termos *MeSH*): "Carcinoma da mama", "esvaziamento ganglionar", "Gânglio sentinela"

Abstract

Breast cancer persists as one of the most impactful public health issues among women, being the most diagnosed malignant tumor in women, and its incidence continues to increase worldwide¹. Therefore, as part of the professional internship in the 6th year of the Master's degree Integrated in Medicine, the student completed a 92-hour internship, under supervision, in the surgical area of the Breast Unit (UM) of the Santo António Local Health Unit, to deepen his knowledge of this so common pathology.

Initially, this internship aimed to develop skills in the approach to breast carcinoma, such as understanding the organization of UM, acquiring diagnostic and therapeutic guidance skills, consolidating theoretical knowledge and observing the integration of different specialties in the multidisciplinary approach to oncologic patients. During the internship, it was also considered pertinent to understand the evolution, in recent decades, of the surgical approach to breast carcinoma.

To complement, and to understand the changes in clinical practice regarding axillary surgery, a review of the evolution of guidelines was carried out in relation to the results of sentinel node biopsy, through an analysis of five pivotal articles that allowed changes to be made to clinical practice (IBSCG 23-01, Z0011, AMAROS, SENTINA and ACOSOG-Z1071). The study of the sentinel lymph node began in the last century, postulating the existence of an orderly, predictable lymphatic drainage pattern and the presence of a first functional lymph node that filters tumor cells. Its biopsy is the gold standard in the locoregional approach to breast carcinoma. In case of positive metastasis, axillary lymphadenectomy (AL) was the standard in the approach to breast cancer, performed indiscriminately in all patients with this pathology. However, the articles referred to showed that:

- In the long-term, the sequelae of axillary surgical intervention include sensory and motor neuropathy and lymphedema, with no advantage in AL in the case of micro metastases in the sentinel lymph node;
- In patients with invasive T1 or T2 carcinoma, with 1 to 2 positive sentinel lymph nodes, there is no advantage in AS when compared with conservative surgery and axillary radiotherapy (RT);
- AL and axillary RT, after positive sentinel lymph node, provide excellent axillary control, comparable in patients with T1-2 carcinoma and no palpable lymphadenopathy;
- Sentinel node biopsy, after neoadjuvant chemotherapy, is an accurate approach to evaluate the response to treatment in patients with previously positive axilla and can help avoid unnecessary surgical procedures in patients with breast carcinoma.

Thus, the execution of this internship contributed significantly to improving the doctor-patient relationship, consolidating the practical approach to oncologic patients and highlighting the importance of multidisciplinary in cancer treatment.

Keywords (MeSH terms): "Breast carcinoma", " lymph node dissection", "Sentinel lymph node".

Lista de abreviaturas

ACOSOG - *American College of Surgeons Oncology Group*

ADJ – Adjuvante

AM - Anticorpos monoclonais

AMAROS - *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery*

BGS – Biópsia do gânglio sentinela

CG - Consulta de Grupo

CICA - Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

cm – centímetros

CMIN - Centro Materno-Infantil do Norte

EA - Esvaziamento axilar

GS - Gânglio sentinela

H&E - Técnica de hematoxilina e eosina

HER2 - *Human epidermal growth factor receptor 2*

HSA - Hospital de Santo António

HT – Hormonoterapia

IBCSG 23-01 - *International Breast Cancer Study Group 23-01*

IHQ - Técnica de imuno-histoquímica

Ki67 - Indicador de índice proliferativo

mm – Milímetros

MIM - Mestrado Integrado em Medicina

NA – Neoadjuvante

PCR - Reação da cadeia da polimerase

QT - Quimioterapia

RH - Recetores Hormonais

RMN - Ressonância magnética

RT – Radioterapia

SENTINA - *Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance*

SOUND - *Sentinel Node vs. Observation after Axillary Ultra-sound*

SSD - Sobrevida sem doença

TSAN - Tratamento sistémico antineoplásico

ULSSA – Unidade Local de Saúde Santo António

UM - Unidade da Mama

Índice

Introdução	1
1. A UM da Unidade Local de Saúde Santo António	2
1.1. Estrutura Funcional	2
1.2. Atividades desenvolvidas	2
1.3. Considerações	3
2. Carcinoma da mama – evolução da abordagem axilar	3
2.1. Epidemiologia	3
2.2. Fatores de risco	3
2.3. Fatores prognósticos	4
2.4. Tratamento	4
2.5. O GS e a sua importância no carcinoma da mama	5
2.6. A história do GS	5
2.7. Envolvimento mínimo do GS	6
3. BGS na axila clinicamente negativa	7
3.1. <i>International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01</i>	7
3.2. Z0011	9
3.3. <i>After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery (AMAROS)</i>	10
4. BGS e quimioterapia	11
4.1. SENTINA	11
4.2. ACOSOG Z1071	11
Conclusão	12
Referências bibliográficas	13

Introdução

O carcinoma da mama persiste como um problema de saúde pública, sobretudo, nas mulheres, dadas as elevadas taxas de mortalidade e morbidade associadas, bem como, o aumento da incidência desta patologia.¹ Contudo, nos países mais desenvolvidos, verifica-se que a taxa de sobrevivência, após 5 anos, é superior a 80%. Neste seguimento, as estratégias terapêuticas a implementar dependem da classificação do cancro, visto que, esta exerce um papel determinante no prognóstico e na resposta clínica.¹ Por sua vez, a classificação do tumor depende de fatores como, o estadio, a histopatologia, o grau, a expressão de recetores hormonais (RH), o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), o índice proliferativo (ki67) e, em certas situações, assinaturas genéticas.¹

No tratamento da neoplasia maligna da mama, a existência de metástases à distância, aquando do diagnóstico, adquire um papel de relevância extrema, onde o plano terapêutico adota um cariz paliativo, cuja missão é otimizar a qualidade de vida do doente através do controlo dos sintomas.¹

Nos tumores sem metástases à distância, opta-se pelo tratamento local, nomeadamente, a ressecção cirúrgica e RT, e/ou, tratamento sistémico antineoplásico (TSAN). No tratamento local, a cirurgia varia de conservadora da mama e BGS até à mastectomia radical modificada, dependendo do envolvimento ganglionar, de forma a assegurar a remoção do tumor na região mamária e axilar e diminuir o risco de recidiva local e do aparecimento de metástases à distância. Quanto à RT, esta contribui significativamente para a erradicação local do carcinoma, especialmente, na presença de determinados parâmetros identificados nos exames auxiliares de diagnóstico, como tumores de dimensões superiores a 5 centímetros (cm) e/ou envolvimento de pele e a presença de metástases ganglionares.

Relativamente ao TSAN, atualmente, engloba quimioterapia (QT), hormonoterapia (HT), anticorpos monoclonais (AM), inibidores das ciclinas, entre outros, diferindo substancialmente nos mecanismos de ação, benefícios terapêuticos e efeitos adversos. A escolha do tipo de TSAN obriga a observação dos biomarcadores presentes no tumor, conduzindo às seguintes correlações: administração de HT, no caso de tumores com RH positivos; uso de AM contra HER2 juntamente com QT, se este biomarcador for positivo; e na ausência de RH e de HER2, considera-se um carcinoma basal triplo negativo, cujo tratamento assenta em QT.

Ademais, o TSAN pode ser usado em contexto adjuvante (ADJ), neoadjuvante (NA), ou paliativo. No contexto ADJ, procura minimizar o risco de recidiva do tumor local e o aparecimento de metástases. Na neoadjuvância pretende, além disso, reduzir as dimensões do tumor de modo a tornar possível a cirurgia conservadora com uma quantidade mínima de tecido mamário a ser

ressecado. Realça-se, ainda, que a duração do tratamento com HT é prolongada, necessitando, pelo menos, de 5 anos para demonstrar benefícios a curto e longo-prazo. Nalguns casos, é possível aumentar o tempo de tratamento para 10 anos, levando a um acompanhamento prolongado nos centros oncológicos.

1. A UM da Unidade Local de Saúde Santo António

1.1. Estrutura funcional

A UM da Unidade Local de Saúde Santo António (ULSSA) funciona em 3 locais distintos: o Centro Materno e Infantil do Norte (CMIN), o Hospital de Santo António (HSA) e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). Assume-se uma referência no tratamento do carcinoma da mama, na região norte, sendo a equipa cirúrgica composta pelos seguintes elementos:

- Dr. José Polónia, Diretor da UM;
- Professor Dr. António Tomé Pereira, Diretor do Departamento da Mulher e da Medicina Reprodutiva;
- Dra. Susana Marta, Serviço de Ginecologia-Obstetrícia;
- Dra. Cláudia Paiva, Serviço de Cirurgia Geral;
- Dr. José Preza Fernandes, Serviço de Cirurgia Geral;
- Dra. Tânia Teixeira, Serviço de Cirurgia Geral;
- Dra. Lúcia Moleiro, Serviço de Ginecologia-Obstetrícia.

As suas atividades englobam: a consulta externa de patologia da mama, realizada no CMIN; o bloco operatório, sito no CMIN; a enfermaria localizada no 3º piso desta mesma unidade; a cirurgia de ambulatório, no CICA, habitualmente, funciona 1 vez por semana; a Consulta de Grupo (CG) de diagnóstico de patologia da mama e a CG de decisão terapêutica, ambas realizadas às segundas-feiras de manhã, em sequência, no Serviço de Oncologia.

1.2. Atividades desenvolvidas

O estágio decorreu entre novembro de 2023 e maio de 2024, totalizando 92 horas. A frequência no 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) dificultou a conciliação das atividades assistenciais das diferentes unidades curriculares com o estágio profissionalizante. Ainda assim, realizaram-se as seguintes atividades:

- Presença em mais de 150 consultas e aos cuidados de penso, durante o período de 13 dias, no contexto de consulta externa;
- Presença em 2 dias de cirurgias programadas, no CMIN, no contexto do carcinoma da mama;
- Comparência em 2 dias de CG UM e CG decisão terapêutica oncológica, onde se procedeu à discussão multidisciplinar (equipa cirúrgica, radiologia, oncologia e radio-oncologia) de variados casos clínicos, nomeadamente, sobre a indicação de biópsia, tipo de vigilância, revisão de exames de imagem e terapêutica (cirurgia, terapêutica NA e ADJ).

1.3. Considerações

O facto do presente estágio decorrer simultaneamente com demais estágios do ano profissionalizante, dificulta o acompanhamento das doentes nas diferentes etapas do tratamento, sendo possível, apenas, contactar com as mesmas nas diferentes fases de abordagem ao carcinoma da mama. Assim, no seguimento da vontade de aprofundar os avanços clínicos nesta patologia tão prevalente e impactante na vida da mulher, decidiu-se investigar as mudanças na abordagem axilar, nos últimos anos, tendo-se optado pela realização de uma revisão narrativa acerca da temática.

2. **Carcinoma da mama - evolução da abordagem axilar**

2.1. Epidemiologia

O carcinoma da mama é o tumor maligno mais diagnosticado, nas mulheres, em todo o mundo.¹ Estima-se que seja responsável por sensivelmente 36% de todos os tumores malignos, tendo havido mais de 2 milhões de mulheres diagnosticadas com este carcinoma em 2018.¹ A sua incidência tem aumentado, em todas as regiões do mundo, sendo maior nos países industrializados¹, nos quais o risco de uma mulher desenvolver carcinoma da mama é aproximadamente de 13,2%.² Esta patologia assume-se como uma das principais causas de mortalidade e morbilidade nas mulheres², sendo que em 2018, estima-se que tenham morrido 626,679 pessoas.¹

2.2. Fatores de risco

A causa inequívoca da carcinogénese associada à mama ainda não está devidamente estabelecida.¹ Contudo, existem fatores de risco já conhecidos, nomeadamente, a idade e o sexo. Ademais, fatores hormonais, fatores associados à gestação (número de filhos, data do nascimento

do primeiro filho, amamentação), a data precoce da menarca e tardia da menopausa, a presença de mutações em determinados genes, o uso de terapêutica hormonal de substituição, dieta pobre e inadequada e obesidade são fatores que aumentam o risco de desenvolver esta patologia. Nos fatores de risco significativos, para o desenvolvimento do carcinoma da mama, o consumo de álcool e a exposição à radiação ionizante, em idade jovem, estão devidamente comprovados.¹

2.3. Fatores prognósticos

O fator de maior prognóstico é o estadió do carcinoma.¹ Assim, o atingimento dos GS assume-se como um dos fatores prognósticos mais importantes.⁹ Sabe-se que a sobrevivência global, em 5 anos, é de 92% para pacientes sem metastização regional, 81% quando têm até 3 gânglios afetados e 57% quando têm mais de 3 gânglios atingidos com metástases.⁹

O tamanho do tumor primário é também um fator relevante de prognóstico: 99% das pacientes com doença restrita à glândula mamária e um tumor menor que 1 cm, 89% com um tumor entre 1 e 3 cm e 86% com um tumor entre 3-5cm sobrevivem pelo menos 5 anos.⁹

Já a presença de micrometástases e células cancerígenas isoladas nos gânglios linfáticos regionais tem importância prognóstica desfavorável.^{8,9}

2.4. Tratamento

O tratamento do carcinoma da mama depende de vários fatores. Em termos cirúrgicos, os procedimentos usados passam pela excisão tumoral, mastectomia, excisão do GS e EA.¹ Atualmente, como o diagnóstico acontece mais precocemente, opta-se comumente pela excisão tumoral, poupando a mama, nos estadios iniciais da doença, caracterizando-se pela mesma eficácia.¹

Além da intervenção cirúrgica, tem-se revelado muito importante o tratamento ADJ: a RT, a QT, a terapêutica hormonal e imunoterapia, isoladamente ou combinadas são as armas atuais. A RT é utilizada nas pacientes submetidas a cirurgia, que poupam a glândula mamária, de modo a reduzir as recidivas locais. Ademais, a presença de metástases, em pelo menos quatro gânglios linfáticos, também sugere o recurso à RT ADJ.¹

Já o tratamento hormonal é reservado a doentes com RH estrogénicos positivos, sendo que, o uso de inibidores hormonais além de reduzir o seu número em circulação, alivia os sintomas associados ao carcinoma.¹²

2.5. O GS e a sua importância no carcinoma da mama

O atingimento dos GS é um dos fatores prognósticos mais importantes⁹ devido à elevada capacidade de metastização do carcinoma da mama, quer a nível loco-regional, quer à distância.³ Ainda que este processo possa ocorrer por via hematogénea, o sistema linfático é considerado a principal via de disseminação tumoral.³

Por sua vez, a presença e a extensão do envolvimento dos gânglios axilares, para além de serem o fator prognóstico mais relevante nas doentes com cancro da mama, constituem um fator preditivo da recorrência tumoral e da sobrevida dessas doentes.^{4,7}

Segundo *Kim et al*⁶, a presença de metástases a nível dos gânglios linfáticos axilares reduz a sobrevivência, aos 5 anos, em cerca de 28% a 40%. Adicionalmente, com o aumento do envolvimento metastático desses gânglios, aumenta a probabilidade de falência do tratamento.⁶ Por este motivo, o EA foi, até há relativamente pouco tempo, um tratamento *standard* na abordagem ao cancro da mama, executado, indistintamente, em todas as doentes portadoras desta patologia. Assim, a remoção completa de gânglios axilares, mesmo que estes não estivessem metastizados, era aceite por médicos e doentes.⁷

Todavia, este procedimento está associado a grande morbilidade^{5,7,10}, tendo em conta que, as complicações do EA incluem linfedema, dano dos nervos sensitivos, hemorragia, infeção, diminuição da mobilidade do ombro, dor crónica e formação de seroma, podendo ocorrer em 20 a 55% dos pacientes.¹⁷

Como se tem observado uma prevalência crescente de carcinomas da mama, diagnosticados precocemente, nos quais se verifica baixo risco de envolvimento dos gânglios axilares^{8,9}, a necessidade de EA em todas as doentes tem sido questionada.⁸ Simultaneamente, procurando uma abordagem minimamente invasiva da doença, delinearam-se novos objetivos no tratamento, nomeadamente, o controlo local do tumor e estadiamento dos gânglios linfáticos, com o mínimo de morbilidade associada ao tratamento e, quando possível, com conservação da mama.^{9,11}

2.6. A história do GS

A abordagem do GS, no tratamento do carcinoma da mama, revolucionou a cirurgia oncológica, permitindo procedimentos menos invasivos e com menor morbilidade. Esta técnica desenvolveu-se nas décadas de 1980 e 1990, baseando-se na conceção de que, primeiramente, o cancro de mama atinge um ou mais gânglios específicos, antes de se disseminar para outros gânglios e partes do corpo.

Inicialmente, o conceito GS foi descrito em tumores de melanoma. A ideia central consistia na identificação do primeiro gânglio, que drena o tumor primário, pois esse gânglio teria mais probabilidade de conter metástases, caso a disseminação já tivesse ocorrido. Em 1992, Giuliano *et al.* adaptaram a técnica ao cancro de mama, demonstrando que a BGS previa com precisão o *status* axilar. Para isso, utilizaram corantes e radiocolóides para mapear os gânglios, permitindo a identificação e remoção do GS para avaliação patológica.

Nos anos seguintes, vários estudos validaram a técnica, confirmando a sua segurança e eficácia, pelo que, a BGS rapidamente se tornou numa alternativa ao EA completo, reduzindo significativamente a morbilidade associada à cirurgia, como o linfedema, a dor e a restrição de movimento no braço.

A técnica tem evoluído, permitindo incluir avanços na deteção e análise patológica, como o uso de imuno-histoquímica (IHQ), e métodos moleculares para detetar micrometástases. Esses avanços possibilitaram uma avaliação mais precisa do estado dos gânglios e melhoraram a estratificação do risco para pacientes, viabilizando tratamentos mais personalizados.

Resumidamente, a história do GS no carcinoma da mama demonstra uma evolução significativa na abordagem do tratamento cirúrgico. Desde a adaptação do tratamento do melanoma até à incorporação nos protocolos padrão do cancro da mama, a BGS transformou a forma como a disseminação linfática é avaliada, oferecendo um equilíbrio crucial entre a eficácia oncológica e a qualidade de vida das doentes.

2.7. Envolvimento mínimo do GS

O estado dos gânglios axilares é vital para prever o *outcome* dos pacientes com cancro da mama, num estadio precoce. A presença de metástases nos gânglios axilares reduz a sobrevivência, a 5 anos, em mais de 40%, e aumenta a probabilidade de um tratamento falhar.

Os estudos têm mostrado que a BGS é uma boa ferramenta para a deteção de metástases axilares em 97% dos pacientes.¹⁷ Assim, o GS assume máxima importância na abordagem à neoplasia mamária e a BGS revelou-se *standard* na avaliação e no tratamento cirúrgico do cancro da mama, pois demonstrou ser minimamente invasiva e eficaz na avaliação do envolvimento axilar.^{16,17}

Ademais, desde que a BGS se tornou *standard* no tratamento do cancro da mama, o escrutínio com que se examina os nódulos linfáticos tem vindo a aumentar. A introdução de novas técnicas na anatomia-patológica, como a técnica de IHQ e reação da cadeia da polimerase (PCR), permitiram o aumento da deteção de doença subclínica, motivo subjacente à colocação da questão de qual o tratamento a adotar, e até, se deveriam tratar-se as utentes com doença “mínima” no GS.

A positividade do GS baseia-se no estadiamento do *American Joint Committee on Cancer*.¹⁸ Menos de 200 células tumorais isoladas ou depósitos tumorais com menos de 0,2 milímetros (mm) identificadas por H&E e/ou IHQ são classificadas como pN0(i+). Pacientes com alterações moleculares positivas na PCR, mas sem metástases linfáticas detetadas pela histologia ou IHQ são classificadas como pN0(mol+). Ambas as classificações consideram que os nódulos são negativos, daí o *N0*, na classificação *p* patológica. A classificação de pN1mic é dada a pacientes com micrometástases maiores que 0,2 mm ou mais de 200 células tumorais.¹⁸

As recomendações clínicas pregressas eram a realização de EA em pacientes com metástases ganglionares no GS superiores a 0,2 mm, pois havia estudos que mostravam diferenças na recorrência local e na sobrevida, dependendo do tamanho das metástases encontradas a nível linfático. No entanto, alguns estudos revelaram posteriormente não existir grande diferença estatística na recorrência local entre pacientes com micrometástases/envolvimento mínimo do GS e pacientes com gânglios negativos.¹⁷

3. BGS na axila clinicamente negativa

3.1. *International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01*¹⁵

O primeiro ensaio randomizado para validar a BGS no carcinoma da mama foi publicado em 2003.¹⁹ No caso de o GS estar metastizado, a prática padrão na época consistia em realizar EA (nível I e II nos Estados Unidos da América^{21 e 22} e todos os três níveis de Berg nos países europeus).²⁰ A BGS tornou-se parte integrante do tratamento conservador do carcinoma da mama, permitindo evitar o EA numa grande proporção de pacientes com carcinoma, em estadió precoce.

O desenvolvimento de novas técnicas de análise do GS²³ resultou na identificação frequente de focos micro metastáticos (≤ 2 mm de diâmetro) e células tumorais isoladas, cujo significado prognóstico era incerto.

Assim, o grupo de trabalho colocou em hipótese, que no caso das doentes terem apenas micrometástases no GS, o EA podia ser um tratamento excessivo, pelo que, se projetou um estudo randomizado multicêntrico IBCSG 23-01 para testar essa hipótese. Especificamente, o ensaio fora projetado para comparar os resultados de pacientes com micrometástases no GS tratados com EA, com os resultados de pacientes não submetidos a EA.

O estudo tinha 3 objetivos: avaliar a sobrevida sem doença (SSD), as taxas de recorrência axilar e as complicações da cirurgia axilar.

Os pacientes foram recrutados em 27 instituições, entre abril de 2001 e fevereiro de 2010. A elegibilidade dos mesmos foi alterada em junho de 2006, permitindo aumentar o número de

pacientes em estudo. Assim, os pacientes selecionados tinham um ou mais GS positivos (no início apenas um, tumores multicêntrico/multifocais (anteriormente apenas unicêntricos) e maior tamanho de lesão ≤ 5 cm (anteriormente ≤ 3 cm).

Foram randomizados 961 pacientes, sendo 464 submetidos a EA e 467 sujeitos a não EA. A idade mediana do paciente foi de 54 anos. 56% dos pacientes estavam em pós-menopausa. 69% dos pacientes tinham tumores <2 cm, 7% tinham tumores ≥ 3 cm e 28% tinham doença de grau III. Os tumores foram positivos para o recetor de estrogénio em 90% dos pacientes e recetores de progesterona em 75%. 69% dos pacientes tinham micrometástases GS $\leq 1,0$ mm, 29% tinham micrometástases 1,1–2,0 mm e 2% tinham metástase $>2,0$ mm.

91% das doentes realizaram cirurgia conservadora da mama, tendo sido, as restantes, submetidas a mastectomia.

O tratamento hormonal foi administrado a 63% e 67% dos pacientes nos grupos EA e não EA, respetivamente.

Dos doentes que receberam a cirurgia conservadora da mama, a RT ADJ foi administrada a 98% no grupo EA e 97% no grupo sem EA.

Em termos de conclusões, no estudo verificaram-se que as sequelas a longo prazo da intervenção cirúrgica na axila compreendem neuropatia sensorial e motora e linfedema. Como esperado, estes casos foram mais frequentes e mais graves no grupo EA comparativamente ao grupo sem EA.

Num acompanhamento mediano de 5 anos houve 75 casos de carcinoma de mama, 48 e 47 nos grupos EA e sem EA, respetivamente.

Para avaliar a SSD estavam disponíveis 124 pacientes: 69 no grupo EA e 55 no grupo sem EA. Ocorreram 19 e 17 mortes nos grupos de EA e sem EA, respetivamente, com ou sem diagnóstico de carcinoma.

A metástase à distância foi o primeiro sinal em 59 pacientes: 34 no grupo EA e 25 no grupo sem EA. A recorrência loco-regional foi o primeiro sinal em 24 pacientes: 11 no grupo de EA e 13 no grupo sem EA.

A SSD de cinco anos foi 84,4% no grupo EA e de 87,8% no grupo sem EA.

A incidência de carcinoma de mama em 5 anos foi de 10,8% (incidência cumulativa 95%) e 10,6% no grupo de EA e sem EA, respetivamente. A sobrevida global de 5 anos foi de 97,6% no grupo EA e 97,5% no grupo sem EA.

Assim, concluiu-se, que em caso de micrometástases não há vantagem em realizar EA, quer em SSD, quer em recidivas. Ademais, o EA está associado a neuropatia sensorial, motora e linfedema a longo prazo.

3.2. Z0011¹³

A BGS eliminou a necessidade de EA em pacientes com nódulos negativos, contudo, quando se detetavam nódulos positivos na BGS, as pacientes eram submetidas a EA completo. O estudo Z0011 do *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)* foi o primeiro estudo de fase 3 a comparar a BGS isolada com o EA completo em pacientes com nódulos positivos. Iniciado em 1999, este estudo focou-se em mulheres com carcinoma da mama invasivo, em estágio T1 ou T2, que clinicamente tinham nódulos negativos, mas apresentavam metástases em 1 a 2 gânglios sentinela. Foram excluídas pacientes com 3 ou mais nódulos positivos ou com metástases identificadas por IHQ. As mulheres foram randomizadas em dois grupos: um submetido a EA completo e o outro sem intervenção axilar específica.

Todas as mulheres realizaram tumorectomia e RT, e a maioria (96% no grupo EA e 97% no grupo GS) recebeu também QT. Os grupos foram balanceados para idade (>50 vs. ≤50 anos), expressão do receptor tumoral (positivo vs. negativo) e tamanho do tumor (≤1 cm, >1 cm e ≤2 cm, ou >2 cm).

O estudo visou avaliar a sobrevida global e a SSD, postulando a hipótese de que a BGS isolada não seria inferior ao EA completo, com uma sobrevida de 5 anos de pelo menos 75%. Estimou-se que seriam necessárias 1900 pacientes e 500 mortes para confirmar a não inferioridade com 90% de confiança. No entanto, o estudo foi encerrado precocemente devido à dificuldade de recrutamento e à baixa taxa de mortalidade. Até ao momento da interrupção, ocorreram apenas 94 mortes, pelo que seriam necessários mais de 20 anos de seguimento para alcançar as 500 mortes.

Das 891 pacientes inscritas, 445 foram alocadas ao grupo EA e 446 ao grupo GS. Após exclusões por falta de consentimento informado (24 do grupo EA e 10 do grupo GS) e desvios de protocolo (32 no grupo EA não realizaram EA e 11 no grupo GS realizaram EA), os dados finais mostraram que a sobrevida global e a SSD em 5 anos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Também não se verificaram diferenças significativas nas taxas de recorrência local ou loco-regional.

Neste seguimento, o estudo concluiu, que para pacientes com cancro de mama T1 ou T2 invasivo, com 1 a 2 GS positivos, e submetidas a cirurgia conservadora e RT, não se verifica vantagem em realizar EA completo, uma vez que, não foram observadas melhorias na sobrevida ou na morbi-mortalidade pós-operatória.

Apesar das críticas ao estudo Z0011, como a não inclusão do número inicial de pacientes planeado e o período de *follow-up* considerado curto por alguns, os resultados demonstraram a não inferioridade da BGS isolada com significância estatística. Além disso, o estudo não encontrou

diferenças na recorrência loco-regional baseadas na expressão do recetor tumoral ou na idade jovem.

O estudo Z0011 transformou efetivamente a abordagem cirúrgica ao carcinoma da mama ao demonstrar que o EA completo pode ser evitado em muitos casos de nódulos positivos, resultando em benefícios claros na morbi-mortalidade pós-operatória sem comprometer a sobrevida a longo prazo.

3.3. *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery (AMAROS)*¹⁴

O estudo AMAROS foi desenhado para determinar se a RT axilar poderia ser uma alternativa mais eficaz e menos invasiva comparativamente com o EA completo em pacientes com carcinoma da mama com GS positivos. Iniciado em 2001, o estudo incluiu mulheres com neoplasia mamária sem gânglios axilares clinicamente palpáveis, mas que apresentavam metástases no GS detetadas por biópsia.

As participantes foram randomizadas para receber EA completo ou RT axilar, após a BGS. A principal medida de avaliação foi a taxa de controlo loco-regional, com avaliações secundárias, incluindo a incidência de linfedema, a sobrevida global e a SSD.

Os resultados mostraram que a RT axilar proporcionou um controlo loco-regional semelhante ao EA completo, com uma taxa de controlo loco-regional superior a 90% em ambos os grupos. Todavia, a incidência de linfedema foi significativamente menor no grupo de RT comparado ao grupo de EA completo (22% vs. 40% após 5 anos). Esta diferença ressaltou um dos principais benefícios da RT axilar: a redução da morbilidade associada ao tratamento.

Além do controlo loco-regional e da menor incidência de linfedema, a sobrevida global e a SSD não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Isto sugere que, em termos de eficácia oncológica, a RT axilar é comparável ao EA completo.

Concluindo, o estudo AMAROS teve um impacto significativo na abordagem ao tratamento do cancro de mama, ao mostrar que a RT axilar é uma alternativa viável ao EA completo em pacientes com GS positivos. A RT oferece um controlo eficaz da doença com menor risco de complicações, como linfedema, proporcionando uma melhor qualidade de vida às pacientes. Estes resultados contribuíram para a mudança nas diretrizes clínicas, promovendo abordagens menos invasivas sem comprometer a eficácia do tratamento.

4. BGS e quimioterapia

Devido ao crescente recurso à QT NA, após se ter verificado os seus benefícios *in vivo*¹⁷, questionou-se se a BGS seria possível para este grupo de doentes. O estudo *Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance* (SENTINA) e ACOSOG Z1071, procuraram estudar essa possibilidade.

4.1. SENTINA²⁴

O estudo SENTINA é um ensaio clínico randomizado que comparou a BGS com EA em pacientes com carcinoma da mama. O estudo incluiu mulheres com tumores invasivos até 3 cm e sem evidência de disseminação axilar em exames pré-operatórios.

As pacientes foram randomizadas para receber BGS ou EA como parte da sua cirurgia primária para o cancro de mama. O objetivo principal do estudo era comparar as taxas de recorrência axilar, entre os dois grupos, ao longo do tempo.

Os resultados do estudo SENTINA mostraram que a BGS foi tão eficaz quanto o EA na identificação de metástases axilares em pacientes com carcinoma de mama em estadio inicial. Além disso, não se verificaram diferenças significativas nas taxas de recorrência axilar ou na sobrevida global entre os grupos BGS e EA.

Em suma, o estudo SENTINA confirmou que a BGS é uma técnica segura e eficaz para avaliar o *status* axilar em pacientes com carcinoma da mama, em estadio inicial, com resultados comparáveis ao EA em termos de deteção de metástases e desfechos clínicos. Uma vez mais, tal descoberta conduziu a uma mudança de paradigma na prática clínica, com uma preferência crescente pela BGS devido à sua menor morbilidade e efeitos colaterais.

4.2. ACOSOG Z1071²⁵

O estudo ACOSOG Z1071 visou avaliar a precisão da BGS, após a QT NA, em pacientes com cancro de mama que apresentavam gânglios axilares clinicamente positivos, no momento do diagnóstico. O estudo incluiu mulheres com cancro de mama em estadio inicial que receberam QT NA antes da cirurgia. Após a quimioterapia, as pacientes com gânglios axilares clinicamente positivos foram submetidas à BGS para determinar se a resposta ao tratamento havia convertido os gânglios positivos em negativos.

Os resultados do estudo demonstraram que a BGS, após a QT NA, foi precisa na identificação de pacientes com carcinoma da mama que não apresentavam mais metástases nos gânglios axilares. Isso sugeriu que a BGS, após a QT NA, pode ser uma estratégia eficaz para evitar EA desnecessários em pacientes que responderam bem ao tratamento.

Em resumo, o estudo ACOSOG Z1071 mostrou que a BGS após a QT NA é uma abordagem precisa para avaliar a resposta ao tratamento e pode ajudar a evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários em pacientes com carcinoma de mama.

Conclusão

Nos últimos 25 anos, a cirurgia axilar passou por mudanças significativas, com uma tendência crescente na substituição do EA pela BGS. A omissão do EA trouxe diversos benefícios às pacientes, incluindo a redução da morbilidade associada ao procedimento e uma melhoria na qualidade de vida. Isto ocorre sem comprometer a segurança oncológica, especialmente, nos casos em que o procedimento é formalmente indicado.

Têm surgido diversos estudos com vista a melhorar as diretrizes na abordagem cirúrgica à axila clinicamente negativa, nomeadamente, o estudo *Sentinel Node vs. Observation after Axillary Ultra-sound (SOUND)*, que tem como objetivo comparar a BGS com a ausência de tratamento cirúrgico da axila em pacientes com tumores menores que 2 cm e axila clinicamente negativa, para as quais está planeada cirurgia conservadora da mama.²⁶

Na axila previamente positiva em 1 ou 2 gânglios tem vindo a realizar-se uma abordagem target "like" (exérese dos gânglios previamente biopsiados e marcados e os GS), com vista a evitar o EA se não houver mais gânglios positivos entre os GS.

Em relação à terapia NA, há pouca evidência que sustente a omissão do EA no caso de a axila ser previamente positiva. São necessários mais estudos para avaliar a sobrevida global e livre de doença, neste cenário. No entanto, na atualidade é prática corrente a abordagem axilar incluir:

- A BGS pós QT NA em axilas clinicamente negativas;
- A abordagem "target" na axila com 1 ou 2 gânglios positivos previamente à QT, evitando o EA em caso de serem todos os gânglios excisados negativos.

Novos estudos são aguardados de modo a tornar a cirurgia loco-regional do carcinoma da mama cada vez menos invasiva.

Referências bibliográficas

1. Smolarz B, Zadrożna A, Romanowicz H, *et al.*, Breast Cancer - Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature), 2022, 14(10), 2569, doi:10.3390/cancers14102569.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary SL, SEER cancer statistics review 1975–2002, *Bethesda, MD: National Cancer Institute*, 2005.
3. Allan A, George R, Vantyghem S, *et al.*, Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer, *Am J Pathol*, 2006, 169, 1, 233-246.
4. Yen T, Hunt K, Ross M, *et al.*, Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ, *J Am Coll Surg*, 2005, 200, 4, 516-526.
5. Rietman J, Geertzen J, Hoekstra H, *et al.*, Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32, 2, 148-152.
6. Kim T, Giuliano A, Lyman G, *et al.*, Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis, *Cancer*, 2006, 106, 1, 4-16.
7. Intra M, Rotmensz N, Mattar D, *et al.* Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era, *Eur J Cancer*, 2007, 43, 18, 2664-2668.
8. Amin MB, Greene FL, Edge SB, *et al.*, The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging, *CA Cancer J. Clin*, 2017, 67, 93–99, doi: 10.3322/caac.21388.
9. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V, Prognostic Factors in Breast Cancer: Current and New Predictors of Metastasis, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.*, 2001, 6, 375–392, doi: 10.1023/A:1014778713034.
10. De Boer M, van Dijck J, Bult P, *et al.*, Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 410–425, doi: 10.1093/jnci/djq008.
11. Tan L, Giri D, Hummer A, *et al.*, Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: Results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 1803–1809, doi: 10.1200/JCO.2007.12.6425.
12. Niwińska A, Litwiniuk M, Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi, *Współczesna Onkol.*, 2007, 11, 82–88.

13. Giuliano A, Mccall L, Beitsch P, *et al.*, Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial, *Ann Surg*, 2010, 252(3), 426-433.
14. Donker M, Tienhoven G, Straver M, *et al.* "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial, *Lancet Oncol*, 2014, 15, 12, 1303-1310, doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
15. Galimberti V, Cole B, Zurrida S, *et al.* "IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases, *Lancet Oncol*, 2013, 14, 4, 297–305, doi: 10.1016/S1470-.
16. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ, Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A history and current clinical recommendations, *Surg Oncol*, 2012, 21, 3, 196-200, doi:10.1016/j.suronc.2011.12.005.
17. Goodman S, Connor AO, Kandil D, Khan A, The Ever-Changing Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Breast Cancer, *Arch Pathol Lab Med.*, 2014, 138, 57-64, doi:10.5858/arpa.2012-0441-RA.
18. Hortobagyi G, Connolly J, D'Orsi C, *et al.*, *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, 2016.
19. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer, *N Engl J Med*, 2003, 349, 546–553.
20. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study, *Ann Surg*, 2010, 17, 1854–1861.
21. Lyman G, Giuliano A, Somerfield M, *et al.* 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, 7703–7720.
22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial, *JAMA*, 2011, 305, 569–575.
23. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, *et al.* Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 92, 1378–84.
24. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, *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, 609-618, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.

25. Boguey J, Suman V, Mittendorf E, *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, 1455-1461, doi: 10.1001/jama.2013.278932.
26. Gentilini D, Botteri E, Sangalli C, *et al.*, Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes, The SOUND Randomized Clinical Trial, *JAMA Oncol*, 2023, 9, 11, 1557-1564, doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

