

**PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E MODELO  
ESTATÍSTICO PREDITOR DE METÁSTASE EM  
LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM  
CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA DE ATÉ 2 CM**

**GRAZIELLA GALVÃO GONÇALVES**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de Mestre em  
Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto**

**Co-orientadora: Dra Fabiana Baroni Makdissi**

**São Paulo**

**2018**

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente**

Gonçalves, Graziella Galvão

**Perfil clínico-patológico e modelo estatístico preditor de metástase em linfonodo sentinela em pacientes com carcinomas invasivos de mama de até 2 cm / Graziella Galvão Gonçalves – São Paulo, 2018.**

46p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1. Linfonodo Sentinela/Sentinel Lymph Node. 2. Metástase Linfática/Lymphatic Metastasis. 3. Carcinoma *in Situ*/Carcinoma in Situ. 4. Neoplasias da Mama/cirurgia/Breast Neoplasms/surgery. 5. Prognóstico/Prognosis

## DEDICATÓRIA

*Dedico a Vinicius, meu marido e melhor amigo,  
que sempre me estimulou a prosseguir com este trabalho,  
especialmente quando eu estava mais desmotivada,  
além de auxiliar em todo o processo com idéias  
e conhecimentos sempre enriquecedores.*

## **AGRADECIMENTOS**

*A meus pais por todo o caminho,  
A meu irmão pela orientação e suporte desde a infância e ajuda em especial  
neste trabalho, estando sempre disponível,  
A meu marido pela consultoria em estatística, além de todo apoio,  
A meu orientador Dr Glauco Baiocchi pela dedicação e paciência,  
A minha co-orientadora Dra Fabiana Makidissi pela disponibilidade,  
A meu orientador inicial Dr José Luiz B. Bevilacqua pelas idéias e trabalho  
incansável,  
Ao Dr Wesley Andrade pelo conhecimento transmitido,  
A Dra Cynthia Bueno pelas orientações em Patologia,  
Ao Dr Juan Bautista Collins e Dra Maria do Socorro Maciel pela recepção  
inicial que tive no Departamento de Mastologia do AC Camargo quando na  
residência, o que me foi fundamental para o encantamento com a  
especialidade.*

## RESUMO

Goncalves GG. **Perfil clínico-patológico e modelo estatístico preditor de metástase em linfonodo sentinela em pacientes com carcinomas invasivos de mama de até 2 cm.** São Paulo; 2018 [Dissertação de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

**Introdução:** O tratamento cirúrgico do câncer de mama segue uma tendência cada vez mais conservadora, no entanto sem trazer prejuízo ao controle oncológico das pacientes. Em relação à pesquisa do linfonodo sentinela, estudos publicados nos últimos anos (estudo Z0011- ACOSOG e estudo AMAROS) caracterizaram situações particulares onde, em vigência de sentinela comprometido, não haveria necessidade de prosseguimento com o esvaziamento axilar. Portanto, torna-se necessário questionar inclusive o real valor da biópsia de linfonodo sentinela em casos de câncer de mama precoce com fatores de bom prognóstico, dado o baixo risco de comprometimento axilar nesses casos. **Objetivos:** Avaliar a relação de metástase axilar no câncer de mama precoce com características clínico-patológicas. Além disso, criar um modelo estatístico preditor da positividade do sentinela. **Métodos:** Foram incluídas pacientes submetidas a procedimento cirúrgico entre 2010 e 2014 no A.C.Camargo Cancer Center, selecionadas pacientes com tumores invasivos mamários pT1 (até 2 cm) com axila clinicamente negativa (cN0). Foram excluídos tipos histológicos não carcinoma e após neoadjuvância. Foram coletadas variáveis clínico-patológicas para correlação com a presença de metástase axilar. **Resultados:** Foram analisadas 382 pacientes do sexo feminino, com idade mediana de 56 anos, sendo a maioria pós-menopausada (69%) e com tumores em QSL (46%), dos quais 82% eram ductais, com tamanho mediano de 12mm. Do total da amostra, 69% das pacientes foram tratadas com cirurgia conservadora e 84% foram submetidas a biópsia de linfonodo sentinela isolada, sem esvaziamento axilar, com 23% dos casos

apresentando metástase axilar nos achados patológicos da cirurgia. Foi encontrada relação estatisticamente significativa da metástase axilar com: lesão palpável, multicentricidade, grau nuclear, presença de invasão vascular linfática, presença de invasão perineural, presença de carcinoma *in situ* e tamanho patológico da lesão da mama. Já após a análise multivariada, somente se manteve relação com presença de invasão vascular linfática, tamanho patológico da lesão e presença de carcinoma *in situ*. **Conclusões:** A presença de invasão vascular linfática, tamanho patológico da lesão e presença de carcinoma *in situ* foram variáveis independentes para presença de metástase axilar no carcinoma invasivo de mama de até 2 cm de tamanho. Esse achado pode ajudar na seleção de pacientes com baixo risco de metástase axilar e que, em algum momento, poderiam ser poupadas do estadiamento axilar cirúrgico.

## SUMMARY

Goncalves GG. [**Clinical-pathological profile and statistical predictive model to axillary sentinel nodal metastases in breast cancer patients with invasive carcinomas up to 2 cm**]. São Paulo; 2018 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

**Introduction:** Surgical treatment for breast cancer has been following a conservative tendency, without compromising appropriate oncological features. Regarding sentinel lymph node biopsy, recent studies (Z0011 trial - ACOSOG and AMAROS trial) have demonstrated specific cases having compromised sentinel lymph nodes, where there is no need to proceed to complete axillary lymph node dissection. Therefore, it is important to question the real value of sentinel lymph node biopsy in early breast cancer cases that carry good prognostic factors, considering how low the risk for axillary disease is. **Objectives:** Analyze axillary metastases' correlation to clinical-pathological features in early breast cancer. Besides, create a statistical predictive model to the sentinel lymph node biopsy positivity. **Methods:** We included patients treated with breast surgery between 2010 and 2014 in A.C.Camargo Cancer Center, selecting patients having invasive tumors up to 2 cm (T1) with a clinically negative axilla. Tumor types other than carcinomas and neoadjuvant chemotherapy were excluded. Several clinical-pathological characteristics were described to have or not association to axillary lymph node metastases. **Results:** 382 patients were analyzed, all female, average 56 years old, most postmenopausal (69%), having tumors in supero-external quadrant in 46% of all cases, 82% were ductal carcinomas, average size was 12mm. As treatment, 69% of the patients received conservative surgery and 84% were submitted to sentinel node biopsy alone, without completion of axillary node dissection, revealing 23% of all cases showing axillary metastases in the pathology reports. Statistically significant relationship was defined between axillary metastases and: palpability, multicentricity, nuclear

grade, lymphatic vascular invasion, perineural invasion, Carcinoma in situ and pathological size of the breast lesion. Considering now multivariate analysis, there was only association with lymphatic vascular invasion, pathological size of the breast lesion and presence of Carcinoma in situ.

**Conclusions:** The presence of Carcinoma in situ, lymphatic vascular invasion and pathological size of the lesion were independent variables to the finding of axillary lymph node metastases in invasive breast cancers up to 2 cm in size. This scenario can assist the selection of axillary metastases low risk patients, who can possibly be spared of any further surgical axillary staging.

## LISTA DE FIGURA E TABELAS

<b>Figura 1</b>	Representação esquemática da localização nos tumores primários das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	24
<b>Tabela 1</b>	Características clínicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	23
<b>Tabela 2</b>	Características clínicas quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	24
<b>Tabela 3</b>	Características das biópsias realizadas nas 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	25
<b>Tabela 4</b>	Características patológicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	26
<b>Tabela 5</b>	Características patológicas quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) .....	27
<b>Tabela 6</b>	Características do tratamento cirúrgico realizado nas 382	28

pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).....

- Tabela 7** Características dos linfonodos ressecados durante a cirurgia das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) ..... 28
- Tabela 8** Tamanho da maior metástase axilar quando presente em um ou mais dos linfonodos ressecados durante a cirurgia das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014)..... 29
- Tabela 9** Associação entre a ocorrência de metástase axilar e características clínico patológicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014)..... 30
- Tabela 10** Associação entre a ocorrência de metástase axilar e as variáveis quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014)..... 32
- Tabela 11** Associação entre metástase axilar e as variáveis avaliadas nas 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) ..... 33
- Tabela 12** Resultados da reanálise da regressão logística binária da tabela 11 após remoção das variáveis com p valor maior das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014)..... 34

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACOSOG</b>	The American College of Surgeons Oncology Group
<b>AP</b>	Exame anatomopatológico
<b>BLS</b>	Biópsia de Linfonodo Sentinela
<b>cN+</b>	Axila clinicamente comprometida
<b>cN0</b>	Axila clinicamente negativa
<b>EAX</b>	Linfadenectomia Axilar Completa (equivalente a esvaziamento axilar)
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> (teste para superexpressão de HER2 quando resultado da imunoistoquímica é duvidoso)
<b>HER2</b>	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
<b>IHQ</b>	Análise imunoistoquímica
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
<b>JQI</b>	Junção de quadrantes inferiores
<b>JQL</b>	Junção de quadrantes laterais
<b>JQM</b>	Junção de quadrantes mediais
<b>JQS</b>	Junção de quadrantes superiores
<b>N0</b>	Classificação TNM para tumores de mama (N0 significa ausência de comprometimento linfonodal)
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>pT1</b>	Após análise anatomopatológica da peça cirúrgica (p), classificou-se determinada lesão como tendo até 2 cm em seu maior eixo (T1)
<b>QC</b>	Quadrante central
<b>QIL</b>	Quadrante ífero-lateral
<b>QIM</b>	Quadrante ífero-medial
<b>QSL</b>	Quadrante súpero-lateral
<b>QSM</b>	Quadrante súpero-medial
<b>RE</b>	Receptor de estrogênio

<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>T1/T2</b>	Classificação TNM para tumores de mama (T1 compreende lesões de até 2 cm inclusive e T2 maiores que 2, até 5 cm, inclusive)
<b>TNM</b>	Sistema TNM de classificação de tumores malignos, levando-se em conta o tamanho do tumor (T), o acometimento linfonodal (N) e a presença de metástases a distância (M).
<b>US</b>	Exame de ultrassom
<b>CBR</b>	Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
<b>FEBRASGO</b>	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
<b>SBM</b>	Sociedade Brasileira de Mastologia

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
3.1	Desenho do Estudo .....	12
3.2	População.....	12
3.3	Aspectos Éticos .....	12
3.4	Crêterios de Inclusão .....	13
3.5	Crêterios de Exclusão .....	13
3.6	Métodos.....	14
3.7	Descri�o das variáveis estudadas .....	16
3.8	Análise Estatística .....	19
3.8.1	Análise Univariada.....	19
3.8.2	Análise Multivariada .....	20
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
4.1	Análise Descritiva .....	22
4.2	Análise Inferencial .....	29
4.2.1	Análise Univariada.....	29
4.2.2	Análise Multivariada .....	32
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>42</b>

## **ANEXO**

**Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

## **APÊNDICE**

**Apêndice 1** Ficha de Coleta de Dados

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres de todo o mundo, representando 28% de todos os cânceres femininos (excluindo pele não melanoma). Sua incidência ainda cresce devido ao progressivo aumento da expectativa de vida da população e disseminação do estilo de vida ocidental com maior exposição a fatores de risco para a doença. Estimam-se 59.700 casos novos para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil, sendo a principal causa de morte por câncer segundo a estimativa do Ministério da Saúde (2018).

Os fatores de risco para câncer de mama são: idade (risco aumenta com o envelhecimento), maior estímulo hormonal pelo estrogênio (menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal pós menopausa), uso de álcool, tabagismo, sobrepeso e obesidade, exposição à radiação ionizante no tórax e história familiar de câncer de mama.

Os casos hereditários dessa neoplasia representam até 10% do total, ocorrendo devido à presença de mutações em determinados genes, como BRCA1 e BRCA2, entre outros. A ocorrência não hereditária (esporádica e familiar), é responsável pela maioria de 90 a 95% dos casos, onde os fatores ambientais e comportamentais relatados anteriormente ganham mais relevância.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que o

rastreamento mamográfico em pacientes selecionadas é uma medida eficaz na detecção de casos iniciais. Pelas diretrizes do Ministério da Saúde no Brasil, a mamografia de rotina é recomendada para as mulheres entre 50 a 69 anos a cada dois anos. Já o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) sugerem o emprego da mamografia em pacientes assintomáticas entre 40 e 69 anos, anualmente.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva-INCA, as orientações do Ministério da Saúde são rotinas na maioria dos países que implantaram o rastreamento organizado de câncer de mama e baseiam-se na evidência científica do impacto dessa medida na redução da mortalidade nesse grupo e no balanço favorável entre riscos e benefícios dessa estratégia (Ministério da Saúde 2018). Embora haja essa discordância da idade do início do rastreamento e sua periodicidade, a importância deste exame como medida de prevenção secundária em câncer de mama é consenso global. Segundo *National Comprehensive Cancer Network-NCCN*, nos Estados Unidos da América, a mortalidade pela doença teve uma redução de 38% de 1989 a 2014, em grande parte atribuída ao advento da mamografia de rastreamento (NCCN 2018).

Cerca de 85 a 90% dos cânceres de mama invasivos são ductais em sua origem (NCCN 2018) e recentemente tornou-se essencial a subclassificação complementar baseada em análise imunoistoquímica para guiar a terapêutica alvo-específica. Assim sendo, temos os tumores

luminais, que expressam receptores hormonais (RE e RP) em suas células, ainda separados em luminais A ou B; tumores HER2, com superexpressão do fator de mesmo nome e, por fim, os tumores triplo negativos, que não expressam nenhum dos receptores citados (RE, RP ou HER2). Tais achados permitem aos oncologistas uma previsão dos tratamentos com melhor resposta em cada cenário, optando entre terapia endócrina, quimioterapia e/ou uso de anticorpos monoclonais.

A cirurgia, no entanto, ainda é a principal abordagem terapêutica para a maioria das pacientes com câncer de mama. Historicamente, grandes mudanças marcaram esse campo. No final do século XIX, HALSTED (1894) padronizou a mastectomia radical com retirada de toda a mama, músculos peitoral maior e menor e linfonodos axilares em monobloco, obtendo significativa redução de mortalidade e aumentando sobrevida livre de doença na época. No entanto, essa modalidade era inquestionavelmente mutiladora e não levava em consideração o estadiamento da paciente, sendo realizada para tumores precoces e avançados. Variações mais conservadoras à mastectomia de HALSTED apareceram posteriormente. PATEY e DYSON (1948) apresentaram uma técnica que poupava o músculo peitoral maior e, MADDEN et al. (1972) publicaram outra variante, agora com preservação de ambos os peitorais.

Outro grande marco ocorreu quando VERONESI et al. (1981) provaram que a retirada parcial do tecido mamário (quadrantectomia) associada a linfadenectomia axilar completa (EAX) e radioterapia era um tratamento tão eficaz quanto a conduta de Hasteld. Randomizando 701

pacientes e seguindo-as por 20 anos, foi possível observar que não houve diferença em sobrevida global entre os grupos, apesar de a recidiva local ter sido maior entre as pacientes quadrantectomizadas (8,8% versus 2,3% nas mastectomias radicais). Tendo assim estabelecido a cirurgia conservadora como segura oncológica para a mama, os estudos voltaram-se para a axila com a mesma intenção.

O principal fator prognóstico para câncer de mama é o status axilar - presença ou não de metástases linfonodais nesta região (ABREU E KOIFMAN 2002). Se elas estiverem presentes, a sobrevida em cinco anos diminui em aproximadamente 40%, quando comparado com pacientes com axila negativa (URBAN et al. 2000). Até a década de 1980, o papel do EAX dentro do tratamento cirúrgico era inquestionável. O estudo NSABP-B04 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*-estudo B04) foi o primeiro a questionar o valor terapêutico do esvaziamento axilar, sendo validado exclusivamente como fator prognóstico de progressão da doença no pós-operatório (FISHER et al. 1981).

Esse estudo comparou três tipos de mastectomias: radical, total simples e total seguida de radioterapia. Após 25 anos de acompanhamento, observou-se que não há qualquer benefício em sobrevida associado ao tratamento cirúrgico axilar (FISHER et al. 2002). Embora considera-se que suas conclusões foram criticadas pelo reduzido número de pacientes em cada grupo, o que teria prejudicado seu poder estatístico em mostrar tais diferenças, o papel prognóstico do status axilar ganhou assim força em detrimento da função terapêutica da linfadenectomia.

A relevância desta informação consagrou, como medida estadiadora, a análise do primeiro linfonodo a receber drenagem linfática da área tumoral. Postulada como biópsia do linfonodo sentinela, passou a ser conduta bem estabelecida para tumores invasivos de mama com axila clinicamente negativa (VERONESI et al. 1997). O seu papel baseia-se em prever a disseminação linfática em toda axila avaliando-se apenas o(s) linfonodo(s) marcados pelos métodos de detecção de sentinela: injeção de azul patente e/ ou tecnécio na mama peritumoral ou periareolar com migração linfática identificada no intra-operatório pela cor dos linfonodos ou sua captação ao gamaprobe, respectivamente (KAPTEIJN et al. 1998). A presença ou não do comprometimento metastático desse(s) linfonodo(s) coincide(m) com o resultado dos demais gânglios axilares em 95 a 100% dos casos (URBAN et al. 2000).

Após a popularização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) em outras neoplasias, em câncer de pênis (1969) e em melanoma (1992), coube também a VERONESI et al. (1997) padronizarem seu uso no câncer de mama com axilas clinicamente negativas. Assim, consolidava-se a cirurgia conservadora da mama, ressecando-se apenas o segmento do parênquima com a lesão ou seu quadrante, somados a BLS, radioterapia complementar, associadas ou não a quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes, conforme perfil anatomopatológico e imunoistoquímico da neoplasia. Segundo estatísticas americanas do *National Cancer Institute*-NCI (2018), tal procedimento confere taxas de sobrevida em 5 anos entre 93 e 100% nos casos iniciais.

CARVALHO et al. (2010) também validaram a segurança e acurácia do uso da BLS com 1192 pacientes com tumores de mama de até 3 cm cN0 que foram submetidas ao procedimento entre 1999 e 2007 no A.C. Camargo Cancer Center. Os dados mostraram que a concordância entre a BLS e o status axilar foi de 92%, com sensibilidade de 81%, especificidade de 100% e falso-negativo de 11%, características que fazem do método uma alternativa adequada ao EAX.

Vários estudos na literatura identificaram fatores preditivos de metástases axilares em câncer de mama (BEVILACQUA et al. 2002). As variáveis mais relacionadas foram tamanho do tumor, idade, invasão vascular linfática e tipo histológico do tumor. Nos casos de linfonodo sentinela comprometido, a indicação para prosseguimento com EAX era a conduta padrão até recentemente, porém vem sendo gradativamente substituída por medidas mais conservadoras que visam à diminuição da morbidade envolvida no procedimento, mas mantendo o resultado oncológico equivalente.

Os riscos em questão numa cirurgia axilar são complicações como seroma, infecção de ferida, linfedema crônico, parestesias, escápula alada (lesão do nervo torácico longo com perda da fixação da escápula ao tórax pelo músculo serrátil anterior), restrições de movimento, neuropraxias e dor crônica, entre outros (CAUDLE e THOMPSON 2015). A morbidade é maior para o EAX pois este consiste na remoção de pelo menos 10 linfonodos axilares versus uma média de 1 a 3 ressecados na BLS (BEVILACQUA et al. 2012).

LUCCI et al. (2007) usaram a casuística do trial Z0011 (detalhado a seguir) para comparar complicações cirúrgicas de pacientes submetidas a BLS + EAX no mesmo ato com outro grupo que fez apenas BLS. Os resultados favoreceram a BLS isolada pois as pacientes do primeiro grupo apresentaram mais infecções de ferida, seromas, parestesias e linfedema. Porém, é importante salientar, como já relatado no editorial da *Breast Oncology* por CAUDLE e THOMPSON (2015), do MD Anderson Cancer Center, que existe evidência clara de benefícios em termos de morbidade comparando-se BLS com EAX, mas nenhuma delas é isenta de riscos para as pacientes.

Liderando a crescente tendência atual em restringir cada vez mais o emprego do EAX em câncer de mama, trabalhos publicados nos últimos anos receberam destaque e seus protocolos começaram a ser adotados por serviços em todo o mundo. O primeiro deles, o estudo liderado por GIULIANO et al. (2010), intitulado ACOSOG Z0011, mostrou que pacientes com lesões T1/T2 e clinicamente N0 submetidas à cirurgia conservadora de mama com planejamento de radioterapia adjuvante e achado de até 2 linfonodos sentinelas comprometidos poderiam dispensar totalização do EAX sem prejuízo em sobrevida ou em controle local da doença. Uma das suas críticas foi de que o campo da radioterapia abrangeria mais do que o padrão, podendo gerar um viés nos resultados. Outro ponto negativo era o período curto de seguimento das pacientes (5 anos), mas isso foi rebatido quando os mesmos achados foram validados novamente na reanálise após 10 anos.

Mais recentemente, DONKER et al. (2014) analisaram com o trial AMAROS casos de tumores de mama tratados com cirurgias conservadoras ou mastectomias, mas sem metástases axilares detectadas clinicamente (cN0), mas sim achados do anatomopatológico dos sentinelas (pN+). Foi mostrado que a radioterapia axilar pode substituir o EAX com resultados equivalentes de sobrevida e recorrência axilar nos dois braços do estudo. Também em 2013, o estudo IBCSG 23-01 (*International Breast Cancer Study Group*, estudo 23-01) demonstrou que tumores T1/T2 com sentinelas comprometidos apenas com micrometástases (menor ou igual a 2 mm) e sem extensão extracapsular podem ser poupados de conduta axilar adicional sem prejuízo em sobrevida livre de doença em 5 anos (GALIMBERTI et al. 2013).

Seguindo estes caminhos para cirurgia cada vez mais conservadora em câncer de mama, porém sem prejuízo ao tratamento oncológico, devemos nos questionar: É possível deixar de lado a BLS para pacientes selecionadas de muito baixo risco? (LYONS et al. 2012; ZHU et al. 2018). O estudo clínico INT09/98 randomizou pacientes cT1N0M0 tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia na mama para serem submetidas a EAX versus observação isolada da axila. A sobrevida livre de doença e sobrevida global em 10 anos foi similar nos dois grupos (AGRESTI et al. 2014).

O mesmo autor destaca que o valor prognóstico do status axilar pode ser substituído com segurança por scores clínico-patológicos baseados nas características do tumor primário. Aproximadamente 20 anos antes desse

estudo, ele mesmo demonstrou que parâmetros biológicos (tamanho do tumor, grau histológico, status de receptor de laminina e status HER2) forneciam informação prognóstica comparável ao status axilar (MÉNARD et al. 1994). Dessa maneira, este último não deve mais ser considerado essencial na tomada de decisões quanto às terapias adjuvantes (MARRAZZO et al. 2015; DING et al. 2017).

GENTILINI e VERONESI (2012) propuseram uso da BLS (com EAX após se necessário) versus observação da axila em tumores T1 cN0, tendo incluída avaliação ultrassonográfica da axila no estadiamento, em pacientes candidatas a cirurgia conservadora da mama com radioterapia. Chamado de SOUND trial (Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-SouND), tem como objetivo demonstrar, com mais de 700 pacientes em cada braço do estudo, que a cirurgia axilar pode ser dispensada em tumores precoces sem prejuízo oncológico, podendo a terapêutica adjuvante ser escolhida com base nos marcadores biológicos e moleculares do tumor. Seus resultados estão próximos de serem publicados. CYR (2018) estão conduzindo trial bem semelhante nos EUA com conclusão prevista para 2020.

Contudo, faltam estudos para delinear um perfil de pacientes que poderiam com segurança não serem submetidas a estadiamento axilar cirúrgico. Os benefícios trazidos nesse cenário de dispensar a pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes específicas iriam desde diminuição da morbidade envolvida, embora já menor comparada ao EAX, até redução de custo ao sistema de saúde. Isso resultaria em menor tempo cirúrgico total e isenção da marcação pré-operatória axilar, que pode ser feita com técnico

em setores de Medicina Nuclear e/ou com azul patente, este com possibilidade de reações alérgicas (incluindo anafilaxia) e tatuagem da pele de duração variável no local de sua injeção.

## **2 OBJETIVO**

Correlacionar variáveis clínico-patológicas do carcinoma invasivo de mama precoce (tamanho até 2cm e cN0) com a presença de metástase axilar no linfonodo sentinela, afim de desenvolver um modelo estatístico preditor deste achado.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo retrospectivo, unicêntrico, desenvolvido no Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center.

#### **3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Pacientes diagnosticadas e tratadas com carcinomas invasivos de mama no A.C.Camargo Cancer Center no período de 2010 a 2014 com lesões medindo até 2 cm no maior eixo de acordo com o informado pelo laudo anatomopatológico (classificação TNM – sistema AJCC 8ª edição como pT1) e submetidas a tratamento cirúrgico (mastectomia ou cirurgia conservadora de mama associadas a biópsia de linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar).

#### **3.3 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente. (Anexo 1)

Por tratar-se de estudo de caráter retrospectivo, foi dispensado pelo

CEP o uso do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). No entanto, a confidencialidade dos participantes cujos dados foram coletados é preservada e as informações foram divulgadas de forma anônima.

### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Carcinoma de mama invasivo
- Tamanho máximo da lesão (pós ressecção) de 2 cm de acordo com o laudo anatomopatológico
- Axila clinicamente negativa (pelo estadiamento pré-operatório)
- Tratamento no A.C.Camargo Cancer Center entre 2010 e 2014 ou revisão de lâminas feita pelo Departamento de Patologia desta Instituição no mesmo período

### **3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Diagnóstico de Carcinoma de mama *in situ*
- Outros tipos histológicos de tumor de mama que não carcinoma (como exemplos: sarcoma, Phyllodes e linfoma)
- Pacientes submetidas à tratamento neoadjuvante
- Material anatomopatológico não disponível em nosso serviço
- Axilas positivas no estadiamento pré-operatório (cN+)

### **3.6 MÉTODOS**

Trata-se de estudo retrospectivo avaliando pacientes com carcinoma invasivo de mama de até 2 cm pelo AP da peça cirúrgica, tratadas no A.C.Camargo Cancer Center entre 2010 e 2014, fazendo parte do seu tratamento cirurgia da mama (conservadora ou mastectomia) e cirurgia axilar (BLS evoluindo ou não com EAX). A amostra foi analisada em relação a uma série de características clínico-patológicas (vide abaixo), correlacionando esses dados com a existência de metástase axilar, caracterizando esta última quando presente.

#### **Variáveis do estudo**

- Idade
- Status menopausal
- História familiar
- Tamanho clínico da lesão (imagem)
- Localização do tumor (quadrante)
- Lateralidade
- Palpabilidade
- Tipo de biópsia realizada
- Tamanho patológico da lesão
- Tipo histológico
- Multifocalidade e Multicentricidade
- Grau histológico
- Grau nuclear

- Invasão vascular linfática
- Invasão perineural
- Invasão vascular sanguínea
- Índice Mitótico
- Presença de necrose
- Presença de Ca *in situ* associado
- Receptores hormonais
- Status HER 2
- Ki67
- Cirurgia realizada na mama
- Cirurgia realizada na axila

A coleta das informações foi realizada pelo banco de dados “RECRUIT” (onde os documentos dos prontuários estão digitalizados) com preenchimento de formulário anexado, sendo os dados diretamente lançados em tabela de modelo *Excel* para posterior análise.

O período selecionado no RECRUIT foi de 2010 a 2014 e ordenado por RGH crescente (número de registro de prontuário da instituição na ordem temporal da chegada da paciente ao serviço). Cada caso foi nesta ordem avaliado quanto à inclusão no estudo, até obtenção do tamanho da amostra de 382. Não foram incluídos portanto todos os casos do período mencionado, gerando uma maior concentração dos indivíduos da amostra nos anos iniciais (2010 e 2011).

A categorização dos achados anatomopatológicos foi baseada nos principais imunofenótipos e seus prognósticos, com consultoria da Dra

Cynthia Bueno do Departamento de Patologia do A.C.Camargo Cancer Center.

### 3.7 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Seguem algumas considerações em relação a como certas variáveis foram interpretadas no momento da coleta de dados e seu significado:

**Status menopausal:** Foram consideradas na pós menopausa todas as pacientes acima de 60 anos ou, dentre as mais jovens, as que se encontravam há 1 ano ou mais sem menstruação, ou tiveram níveis de FSH indicativos de menopausa (considerando valores de referência de cada laboratório) aferidos em exame de sangue.

**Foi levantada suspeita de síndrome hereditária?:** Foram consideradas como “sim” as pacientes que receberam encaminhamento da equipe médica ao departamento de oncogenética do serviço. As razões que em geral motivam essa conduta são a história familiar de câncer de mama (avaliando a idade e número de familiares acometidos), paciente com câncer de mama bilateral, idade menor que 45 anos, associação com outros tumores na paciente e/ou na família (sendo ovário o principal), entre outras características.

**Quadrante da lesão:** As lesões que se encontravam nas junções de dois quadrantes foram consideradas como pertencentes a um dos quadrantes mais próximos, seguindo o descrito abaixo:

QSL = QSL+ JQL

QIL= QIL + JQI

QSM= QSM+ JQS

QIM= QIM+ JQM

QC= QUADRANTE CENTRAL

**Tamanho clínico da lesão:** Nesta variável foi preferencialmente utilizada a medida da lesão aferida ao US de mamas pois quase todas as pacientes tinham esse exame documentado, e normalmente o seu laudo apresenta o tamanho da lesão (diferentemente das mamografias que podem não conter esta medida). Nos casos de lesão sem repercussão ecográfica ou sem informação do US, recorreu-se a um dos outros métodos, podendo ser a ressonância magnética, mamografia ou até mesmo exame físico.

**Palpabilidade:** A lesão é considerada palpável quando existe alteração correspondente no exame físico, podendo variar de nódulo até espessamento.

**Receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e Ki67 (marcador de proliferação celular):** Foram considerados os dados advindos da IHQ da biópsia ou da cirurgia. Quando a IHQ foi realizada nos dois momentos, os resultados da cirurgia prevaleceram por entendê-los como mais representativos.

**HER 2:** A mesma consideração acima em relação à IHQ é válida. Na apresentação dos resultados, já estão fundidas as informações fornecidas pela IHQ e, nos casos onde esta foi inconclusiva (escore 2+), houve soma do achado do FISH quando disponível.

**Tamanho patológico da lesão:** Informação obtida com a análise do

patologista da peça cirúrgica (maior eixo do componente invasivo da neoplasia).

As variáveis que vem na sequência na análise (multifocalidade, multicentricidade até as características da metástase axilar quando presente) foram todas obtidas do laudo de anatomia patológica da cirurgia.

**Multifocalidade:** Define existência de dois ou mais focos independentes de neoplasia (não mostram contiguidade) ocupando o mesmo quadrante da mama.

**Multicentricidade:** Define existência de dois ou mais focos independentes de neoplasia (não mostram contiguidade) ocupando pelo menos dois diferentes quadrantes da mama.

**Grau histológico:** Foi definido pelo sistema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modificado, através da combinação do grau de formação tubular, do grau de pleomorfismo nuclear e do índice mitótico, sendo classificado em I, II ou III.

**Grau nuclear:** Grau nuclear I foi definido como nenhuma ou pequena variação no tamanho ou formato do núcleo da célula neoplásica; o grau nuclear II, variação moderada no tamanho ou formato do núcleo e nucléolo evidente; o grau nuclear III, variação acentuada do tamanho ou formato do núcleo e nucléolo proeminente.

**Invasões em outras estruturas:** A invasão vascular linfática foi definida como presente quando uma ou mais células tumorais encontravam-se dentro de vaso linfático. Da mesma forma, invasão vascular sanguínea foi classificada para o vaso sanguíneo e perineural para o nervo (infiltração

tumoral ao redor deste).

**Índice mitótico:** Define o número de mitoses observadas pelo patologista em cada 10 campos de grande aumento (10 CGA). É um dos indicadores da taxa de replicação das células neoplásicas.

**Número de linfonodos avaliados:** Refere-se ao total de linfonodos ressecados cirurgicamente. As características que seguem após esta na análise descritiva dizem respeito aos seus achados anatomopatológicos.

### **3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi realizada análise descritiva dos achados do estudo considerando as variáveis de interesse expostas e comparando os dois grupos (pacientes com metástase axilar presente *versus* pacientes sem elas).

Os cálculos estatísticos foram feitos no Excel 2010 e no SPSS 21.

#### **3.8.1 Análise Univariada – Teste quiquadrado de Pearson e teste U de Mann-Whitney**

Antes da definição do modelo utilizado para a regressão logística, segue um estudo exploratório para avaliar quais foram as variáveis preditoras mais prováveis.

O teste quiquadrado de Pearson foi utilizado para determinar as correlações entre as variáveis categóricas e a ocorrência de metástase. Já o teste U de Mann-Whitney, para determinar se há diferença nas variáveis contínuas, como idade e tamanho do tumor, comparando grupos com e sem

metástase, uma vez que estas não apresentavam distribuição normal.

Para todos os testes foi considerado nível de confiança de 95% para a correlação ou diferença ser significativa, sendo estas variáveis com relação significativa as mais prováveis de serem relevantes para o modelo logístico.

### **3.8.2 Análise Multivariada – Regressão logística binária**

Denominaremos a resposta sobre se o indivíduo pesquisado teve ou não metástase axilar como variável dependente e as demais variáveis como preditoras, uma vez que foi testada a hipótese de que a ocorrência de metástase depende das demais variáveis. Para medir o efeito de variáveis preditoras na variável dependente, foi ajustado um modelo de regressão, na tentativa de prevê-la.

A variável dependente é do tipo categórica e binária, necessitando de uma análise específica, considerando que não possui distribuição Normal (o que é um pressuposto para a maioria das análises). Nesse contexto, a análise de dados categóricos traz algumas opções. Uma delas é a regressão logística, uma adaptação da regressão tradicional para dados categóricos.

Cabe ressaltar que esse modelo foi o proposto inicialmente, mas foi necessário averiguar sua apropriação neste caso. O processo de seleção das variáveis preditoras significativas envolve a sucessiva inclusão, avaliação e remoção das variáveis em um processo automático que testa o ajuste geral do modelo dependendo das variáveis incluídas. Ao final escolhe-se o modelo com o conjunto de variáveis que resulta no melhor ajuste.

Essa relação foi testada através da estatística de Wald, que relaciona o valor estimado para o seu coeficiente e o erro padrão. Seu valor seguiu uma distribuição Qui-quadrada, e por isso pode-se usar o p-valor associado a ela para definir sua significância estatística.

Para todos os casos foi considerado um nível de confiança de 95% para o termo ser significativo.

Complementarmente, algumas estatísticas relevantes para a interpretação da qualidade da regressão são o teste de Omnibus e o R quadrado.

O teste de Omnibus testa a hipótese de que o modelo de regressão, com todas as variáveis independentes, é tão bom quanto um modelo de previsão fixo, apenas com uma constante como preditora. Caso o p-valor desse teste seja inferior a 0,05, significa que o modelo com variáveis dependentes é um modelo válido para prever a variável dependente.

O R quadrado é uma medida de ajuste, que varia de 0 a 1 e pode ser calculado de diferentes métodos. Sua interpretação é da seguinte forma: seu valor, transformado em percentual, indica o quanto do comportamento da variável dependente é explicado pelas variáveis independentes, indicando que o resto da variação provém de outras medidas não conhecidas e não incluídas no modelo. Neste caso, não há um ponto de corte de qual seria o valor mínimo ou ideal para R quadrado.

Para os resultados da regressão, foram consideradas como variáveis preditoras todas as variáveis com associação significativa na análise univariada.

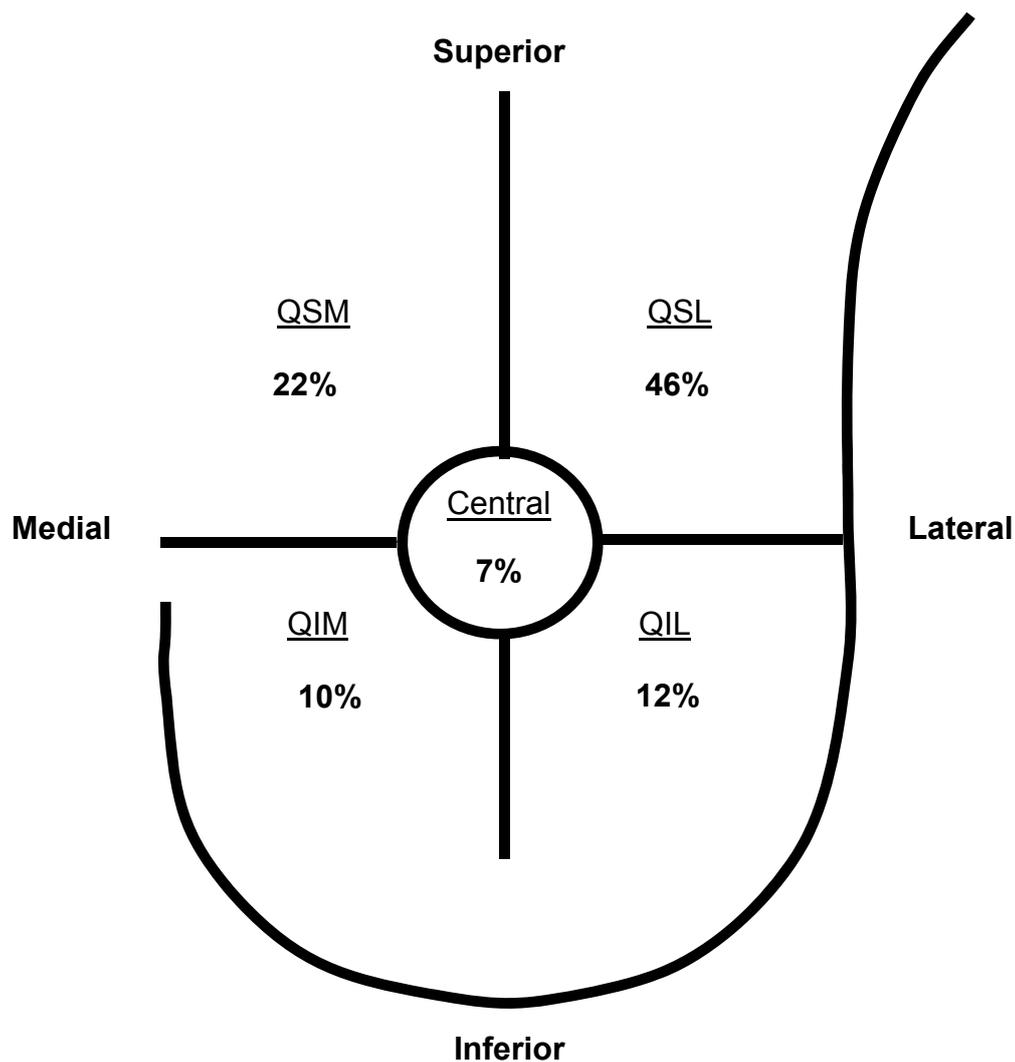
## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A idade mediana foi de 56 anos. O quadrante supero-lateral foi o local mais frequente da lesões (46%) e 52% eram palpáveis. A maioria dos casos teve diagnóstico realizado por *core-biopsy* (69%), sendo diagnóstico de carcinoma ductal na biópsia realizado em 73% dos casos. (Tabelas 1, 2 e 3) (Figura 1)

**Tabela 1** - Características clínicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Quant.	(%)	Indisponível (quant.)
<b>Status menopausal</b>	Pré-menopausa	118	(31)	
	Pós-menopausa	264	(69)	
	Total	382	(100)	
<b>Histórico familiar de câncer de mama</b>	Sem histórico familiar de câncer de mama	211	(55)	
	Parentes de 1° grau apenas	47	(12)	
	Parentes de 2° grau apenas	102	(27)	
	Parentes de 1° e 2° graus ao mesmo tempo	22	(6)	
	Total	382	(100)	
<b>Foi levantada suspeita de síndrome hereditária?</b>	Sim	129	(34)	
	Não	253	(66)	
	Total	382	(100)	
<b>Lateralidade</b>	Direita	197	(52)	
	Esquerda	185	(48)	
	Total	382	(100)	
<b>Quadrante da lateralidade</b>	QIL	45	(12)	
	QIM	38	(10)	
	QSL	177	(46)	
	QSM	85	(22)	
	Quadrante Central	28	(7)	
	Total	382	(100)	9
<b>Palpabilidade</b>	Sim	200	(52)	
	Não	165	(43)	
	Total	382	(100)	17



**Figura 1** - Representação esquemática da localização nos tumores primários das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

**Tabela 2** – Características clínicas quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Quant.	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Indisponível (quant.)
Idade	382	56,33	56,00	28	88	11,5010	
Tamanho clínico da lesão	333	13,31	12,00	3	47	6,1426	49

**Tabela 3** – Características das biópsias realizadas nas 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Quant.	(%)	Indisponível (quant.)
<b>Tipo de biópsia realizada</b>	Core-biopsy	263	(69)	
	Mamotomia/agulha grossa	92	(24)	
	Biópsia cirúrgica (excisional)	7	(2)	
	PAAF	4	(1)	
	Total	382	(100)	16
<b>Laudo da biópsia da mama</b>	Carcinoma invasivo	280	(73)	
	NST/ductal/pleomórfico			
	Carcinoma <i>in situ</i> /intraductal	34	(9)	
	Carcinoma lobular	29	(8)	
	Grupos de bom prognóstico (tubular, mucinoso, cribiforme)	17	(4)	
	Células atípicas (citologia)	4	(1)	
	Papiloma intraductal	3	(1)	
	Grupos de mau prognóstico (micropapilares/papilares, metapásico)	1	(0)	
	Medulares	1	(0)	
	Outros benignos	8	(2)	
	Total	382	(100)	5

Foi encontrada multifocalidade e multicentricidade em 36 (9%) e 16 (4%) dos casos, respectivamente. A invasão vascular linfática estava presente em 30 (8%) e invasão perineural em 38 (10%) dos casos. Além disso, a mediana do tamanho patológico foi de 12mm e tinham HER-2 super-expresso 49 (13%) casos. (Tabelas 4 e 5)

**Tabela 4** - Características patológicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Quant.	(%)	Indisponível (quant.)
<b>Tipo histológico final</b>	Carcinoma invasivo NST/ductal/pleomórficos	312	(82)	
	Carcinoma lobular	32	(8)	
	Grupos de bom prognóstico (tubular, mucinoso, cribiforme)	21	(5)	
	Ausência de neoplasia residual	7	(2)	
	Carcinoma <i>in situ</i>	5	(1)	
	Grupos de mau prognóstico (micropapilares/ papilares, metapásico)	4	(1)	
	Medulares	1	(0)	
	Total	382	(100)	
<b>Multifocalidade</b>	Sim	36	(9)	
	Não	346	(91)	
	Total	382	(100)	
<b>Multicentricidade</b>	Sim	16	(4)	
	Não	365	(96)	
	Total	382	(100)	1
<b>Grau histológico</b>	I	85	(22)	
	II	222	(58)	
	III	66	(17)	
	Total	382	(100)	9
<b>Grau nuclear</b>	1	25	(7)	
	2	136	(36)	
	3	215	(56)	
	Total	382	(100)	6
<b>Invasão vascular linfática</b>	Sim	30	(8)	
	Não	346	(90)	
	Total	382	(100)	6
<b>Invasão perineural</b>	Sim	38	(10)	
	Não	338	(88)	
	Total	382	(100)	6
<b>Invasão vascular sanguínea</b>	Sim	2	(1)	
	Não	373	(97)	
	Total	382	(100)	7
<b>HER 2 (IHQ já reclassificada com FISH quando realizado)</b>	Escore 1+ (negativo) = não superexpresso	330	(86)	
	Escore 2+ (duvidoso)	3	(1)	
	Escore 3+ (positivo) = superexpresso	49	(13)	
	Total	382	(100)	
<b>Presença de necrose</b>	Sim	48	(13)	
	Não	327	(86)	
	Total	382	(100)	7
<b>Ca <i>in situ</i> associado</b>	Sim	289	(76)	
	Não	89	(23)	
	Total	382	(100)	4

**Tabela 5** - Características patológicas quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Quant.	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Indisponível (quant.)
<b>Tamanho patológico da lesão (maior medida mm)</b>	376	12,16	12,00	0	20	4,9256	6
<b>Receptor de estrogênio (final)</b>	382	74,53	90,00	0	100	32,71	
<b>Receptor de progesterona (final)</b>	381	45,90	50,00	0	100	38,46	1
<b>Ki67 (final)</b>	368	22,03	15,00	1	95	21,10	14
<b>Índice mitótico (AP final)</b>	368	6,13	3,00	0	64	8,2000	14

A cirurgia realizada foi conservadora em 265 (69%) dos casos e esvaziamento axilar foi realizado em apenas 62 (16%) casos. Apresentaram metástase axilar 90 (23%) casos, sendo macrometástase em 36 (40%) dos casos e 17 (19%) foram identificados somente pela imunohistoquímica. O tamanho mediano da metástase axilar foi de 1,5mm. (Tabelas 6, 7 e 8).

**Tabela 6** - Características do tratamento cirúrgico realizado nas 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Quant.	(%)	Indisponível (quant.)
<b>Data da cirurgia (ano)</b>	2010	160	(42)	
	2011	141	(37)	
	2012	24	(6)	
	2013	23	(6)	
	2014	34	(9)	
	Total	382	(100)	
<b>Cirurgia realizada na mama</b>	Conservadora (ressecção segmentar/quadrante)	265	(69)	
	Mastectomia	117	(31)	
	Total	382	(100)	
<b>Cirurgia realizada na axila</b>	Esvaziamento axilar	62	(16)	
	Pesquisa de linfonodo sentinela apenas	320	(84)	
	Total	382	(100)	1

**Tabela 7** - Características dos linfonodos ressecados durante a cirurgia das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Quant.	(%)	Indisponível (quant.)
<b>Número de linfonodos avaliados</b>	1	130	(34)	
	2	94	(25)	
	3	60	(16)	
	4 a 9	38	(10)	
	10 ou mais	60	(16)	
	Total	382	(100)	
<b>Presença de metástase axilar</b>	Sim	90	(23)	
	Não	292	(76)	
	Total	382	(100)	
<b>Número de linfonodos Comprometidos com metástase</b>	1 ou 2	77	(86)	
	3 ou 4	8	(9)	
	5 ou 6	2	(2)	
	7 ou 8	2	(2)	
	9 ou 10	1	(1)	
	Total	90	(100)	
<b>Extravasamento capsular no linfonodo comprometido</b>	Não	49	(54)	
	Sim	16	(18)	
	Total	90	(100)	25
<b>Tipo de metástase axilar</b>	Macrometástase	36	(40)	
	Micrometástase	33	(36)	
	Total	90	(100)	21

**Tabela 8** - Tamanho da maior metástase axilar quando presente em um ou mais dos linfonodos ressecados durante a cirurgia das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Quant.	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Indisponível (quant.)
Tamanho da metástase axilar	53	2,87	1,50	0,02	20	4,2004	37

## 4.2 ANÁLISE INFERENCIAL

### 4.2.1 Análise Univariada

Considerando o p-valor resultante, foi identificada associação, com 95% de confiança, entre a ocorrência de metástase axilar e palpabilidade, multicentricidade, grau nuclear, invasão vascular linfática, invasão perineural e presença de carcinoma *in situ*. Dessa forma, há indicativos de que estas variáveis sejam boas preditoras para a ocorrência de metástase axilar, em oposição às demais variáveis avaliadas.

Foi encontrada metástase axilar em 13,3% dos casos sem lesão palpável e em 33% nas lesões palpáveis ( $p < 0,001$ ). Houve ainda maior prevalência de metástase axilar nas lesões multicêntricas quando comparado às lesões únicas (56,2% vs. 21,9%;  $p = 0,001$ ). Em relação ao grau nuclear, houve metástase axilar nos graus 1 2 e 3 em 8% 19% e 27,9% dos casos, respectivamente ( $p = 0,036$ ). (Tabela 9)

A presença de invasão vascular linfática (66.6% vs. 19.9%;  $p < 0,001$ ), invasão perineural (36,8% vs. 22,1%;  $p = 0,044$ ) e presença de carcinoma *in situ* (26,6% vs. 13,4%;  $p = 0,011$ ) também estiveram associadas ao aumento

do risco de metástase linfonodal axilar. (Tabela 9)

**Tabela 9** - Associação entre a ocorrência de metástase axilar e características clínico patológicas categóricas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) - Teste quiquadrado de Pearson.

Variável	Ausência de metástase axilar	Presença de metástase axilar	P
<b>Status menopausal</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 90</b>	
Pós-menopausa	205(77,6%)	59(22,4%)	0,404
Pré-menopausa	87 (73,7%)	31(26,3%)	
<b>História familiar</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 90</b>	
Parentes de 1° e 2° graus ao mesmo tempo	17(7,3%)	5(22,7%)	0,835
Parentes de 1° grau apenas	38(80,8%)	9(19,2%)	
Parentes de 2° grau apenas	79(77,5%)	23(22,5%)	
Sem história familiar de câncer de mama	158(74,9%)	53(25,1%)	
<b>Suspeita de síndrome hereditária</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 90</b>	
SIM	98(76%)	31(24%)	0,877
NÃO	194(76,7%)	59(23,3%)	
<b>Lateralidade</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 90</b>	
Direita	154(78,2%)	43(21,8%)	0,410
Esquerda	138(75%)	46(25%)	
<b>Quadrante</b>	<b>n = 285</b>	<b>n = 88</b>	
Quadrante ínfero-lateral	37(82,2%)	8(17,8%)	0,390
Quadrante ínfero-medial	29(76,3%)	9(23,7%)	
Quadrante súpero-lateral	129(72,9%)	48(27,1%)	
Quadrante súpero-medial	70(82,4%)	15(17,6%)	
Quadrante central	20(71,4%)	8(28,6%)	
<b>Palpabilidade</b>	<b>n = 277</b>	<b>n = 88</b>	
SIM	134(67%)	66(33%)	< 0,001
NÃO	143(86,7%)	22(13,3%)	
<b>Multifocalidade</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 90</b>	
SIM	23(63,9%)	13(36,1%)	0,062
NÃO	269(77,8%)	77(22,2%)	
<b>Multicentricidade</b>	<b>n = 292</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	7(43,7%)	9(56,3%)	0,001
NÃO	285(78,1%)	80(21,9%)	
<b>Grau histológico</b>	<b>n = 284</b>	<b>n = 89</b>	
I	68(80%)	17(20%)	0,454
II	164(73,9%)	58(26,1%)	
III	52(78,8%)	14(21,2%)	

Cont/ Tabela 9

Variável	Ausência de metástase axilar	Presença de metástase axilar	P
<b>Grau nuclear</b>	<b>n = 287</b>	<b>n = 89</b>	
1	23(92%)	2(8%)	
2	109(80,1%)	27(19,9%)	0,036
3	155(72,1%)	60(27,9%)	
<b>Invasão vascular linfática</b>	<b>n = 287</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	10(33,3%)	20(66,7%)	
NÃO	277(80,1%)	69(19,9%)	< 0,001
<b>Invasão perineural</b>	<b>n = 287</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	24(63,2%)	14(36,8%)	
NÃO	263(77,8%)	75(22,2%)	0,044
<b>Invasão vascular sanguínea</b>	<b>n = 286</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	0	2(100%)	
NÃO	286(76,7%)	87(23,3%)	-
<b>Necrose AP final</b>	<b>n = 286</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	32(66,7%)	16(33,3%)	
NÃO	254(77,7%)	73(22,3%)	0,094
<b>Carcinoma <i>in situ</i></b>	<b>n = 289</b>	<b>n = 89</b>	
SIM	212(73,4%)	77(26,6%)	
NÃO	77(86,5%)	12(13,5%)	0,011
<b>Status HER 2 (FINAL), + FISH</b>	<b>n = 290</b>	<b>n = 89</b>	
Escore 1+ (negativo)	252(73,4%)	78(23,6%)	
Escore 3+ (positivo)	38(77,5%)	11(22,5%)	0,855

Em relação às variáveis contínuas, somente o tamanho patológico do tumor esteve associado ao aumento do risco de metástase axilar. Pacientes sem metástase axilar tiveram tamanho médio de 11,6mm e as com presença de metástase axilar tamanho médio de 13,9mm ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 10** - Associação entre a ocorrência de metástase axilar e as variáveis quantitativas das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) - Teste U de Mann-Whitney.

Variável	Ausência de metástase axilar (Média)	Presença de metástase axilar (Média)	P <sup>†</sup>
Idade (anos)	n = 292 56,82	n = 90 54,74	0,130
Maior medida do tamanho patológico da lesão (mm)	n = 287 11,61	n = 89 13,92	< 0,001
Índice mitótico (AP final)	n = 280 6,12	n = 88 6,16	0,235
Receptor de estrogênio (AP final)	n = 292 75,16	n = 90 72,50	0,845
Receptor de progesterona (AP final)	n = 291 46,54	n = 90 43,84	0,705
Ki67 (AP final)	n = 281 22,48	n = 87 20,60	0,928

#### 4.2.2 Análise Multivariada

Na análise multivariada, apenas a ausência de invasão vascular linfática, ausência de carcinoma *in situ* e tamanho do tumor mantiveram como variáveis independentes para redução do risco de metástase axilar. (Tabela 11)

**Tabela 11** - Associação entre metástase axilar e as variáveis avaliadas nas 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014) – Resultados da regressão logística binária.

Variável	Categoria	Presença de metástase axilar			
		n	R.C.	I.C.	P
<b>Grau nuclear</b>	1	2	0,582	0,123 - 2,765	0,496
	2	26	0,996	0,558 - 1,777	0,99
	3	57	1,000	Referência	
<b>Multifocalidade</b>	Não	73	0,764	0,297 - 1,966	0,577
	Sim	12	1,000	Referência	
<b>Palpabilidade</b>	Não	22	0,604	0,327 - 1,117	0,108
	Sim	63	1,000	Referência	
<b>Invasão perineural</b>	Não	74	1,292	0,589 - 2,832	0,523
	Sim	11	1,000	Referência	
<b>Multicentricidade</b>	Não	76	0,567	0,178 - 1,804	0,336
	Sim	9	1,000	Referência	
<b>Invasão vascular linfática</b>	Não	67	0,22	0,098 - 0,495	< 0,001
	Sim	18	1,000	Referência	
<b>Carcinoma <i>in situ</i></b>	Não	11	0,415	0,201 - 0,860	0,018
	Sim	74	1,000	Referência	
<b>Maior medida do tamanho patológico da lesão (mm)</b>		85	1,091	1,033 - 1,153	0,002

Após análise inicial, foram excluídas as variáveis com p-valor >0,05 e reanalisados os resultados, sendo as mesmas variáveis mantidas como independentes.

**Tabela 12** - Resultados da reanálise da regressão logística binária da tabela 11 após remoção das variáveis com p valor maior das 382 pacientes com câncer de mama precoce (A.C.Camargo Cancer Center 2010-2014).

Variável	Categoria	Presença de metástase axilar			
		n	R.C.	I.C.	P
Invasão vascular linfática	Não	68	0,124	0,068 - 0,226	< 0,001
	Sim	20	1,000	Referência	
Carcinoma <i>in situ</i> agrupado	Não	12	0,351	0,172 - 0,719	0,004
	Sim	76	1,000	Referência	
Maior medida do tamanho patológico da lesão (mm)		88	1,079	1,035 - 1,125	< 0,001

Observou-se que as variáveis Carcinoma *in situ*, Invasão vascular linfática e Tamanho patológico da lesão mostraram-se significativas para prever a ocorrência de metástase axilar, com um intervalo de confiança de 95%. Foi então criada a equação final da regressão:

$$\text{logit}(\pi) = -1,046 \cdot \text{CAemSitu\_não} - 2,09 \cdot \text{InvasãoVascularLinfática\_não} + 0,076 \cdot \text{TamanhoPatológico da Lesão} + \varepsilon$$

Sabemos que, no modelo, a ocorrência de metástase axilar é indicada pela resposta dependente 1, e a não ocorrência pela resposta 0. Quando o indivíduo não tem Ca *in situ*, a variável independente CAinSitu\_não tem resposta 1, e caso contrário tem resposta 0; que quando o indivíduo não tem invasão vascular linfática a variável independente InvasãoVascularLinfática\_não tem resposta 1, e caso contrário tem resposta 0; e que a variável TamanhoPatológico da Lesão assume o valor dessa variável, em milímetros.

Os coeficientes da equação podem ser interpretados através Razão de Chances, que corresponde ao exponencial do seu valor (coluna Exp(B) da tabela acima). Seguem os resultados, com 95% de confiança:

Indivíduos que NÃO apresentam Ca *in situ* tem 0,351 mais chance de terem metástase axilar – porém esse resultado é de difícil interpretação. Podemos também dizer, para mais fácil entendimento, que os indivíduos que NÃO apresentam Ca *in situ* tem  $1 \div 0,351 = 2,849$  MENOS CHANCE de terem metástase axilar. Em outras palavras, a paciente com ausência de carcinoma *in situ* tem 64,9% menor risco de metástase axilar quando comparado com a paciente com presença de carcinoma *in situ*.

Indivíduos SEM invasão vascular linfática tem 0,124 mais chance de terem metástase axilar – porém esse resultado é de difícil interpretação. Podemos também dizer, para mais fácil entendimento, que os indivíduos SEM invasão vascular linfática tem  $1 \div 0,124 = 8,06$  MENOS CHANCE de terem metástase axilar. Em outras palavras, a paciente com ausência de invasão vascular linfática tem 87,6% menor risco de metástase axilar quando comparado com a paciente com presença de invasão vascular linfática.

Tamanho patológico da lesão é uma variável contínua, e tem uma interpretação diferente da razão de chances. Um aumento de 1 unidade na variável (que é medida em milímetros) representa um aumento de  $1,079 - 1 = 0,079$  na chance da ocorrência de metástase axilar. Podemos também dizer que a diminuição de 1 unidade da variável (medida em milímetros) representa uma diminuição de  $1 - (1 \div 1,079) = 0,0732$  nas chances de ocorrência de metástase axilar.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi uma análise retrospectiva de carcinomas precoces de mama com objetivo de avaliar fatores preditivos de metástase axilar no linfonodo sentinela, a fim de criar um perfil de lesões que possam futuramente dispensar a biópsia de linfonodo sentinela dada a baixa probabilidade de doença axilar.

A amostra utilizada foi pequena comparada com outros estudos da literatura com objetivos semelhantes, porém significativa para concluir, através da interpretação da equação resultante e de seus coeficientes, que indivíduos que não apresentam Carcinoma *in situ* associado à lesão invasiva, não apresentam invasão vascular linfática e tem lesões de menor tamanho são os que tem chance significativamente menor de metástase axilar.

Os achados são comparáveis com outros estudos da literatura. BEVILACQUA et al. (2007) demonstraram com uma amostra de mais de mil pacientes que idade, palpabilidade, localização do tumor na mama, invasão vascular linfática, multifocalidade, positividade do receptor de progesterona, tamanho do tumor, subtipo histológico, grau histológico e grau nuclear são fatores preditivos de metástase em linfonodo sentinela na análise univariada. A variável Carcinoma *in situ* associado não foi levantada neste estudo.

A variável receptor de progesterona não foi incluída posteriormente na análise multivariada, pois em 24,3% dos casos os dados em relação aos

receptores de progesterona eram desconhecidos. Além disso, é interessante ressaltar que os receptores hormonais foram considerados negativos por BEVILACQUA et al. (2007) quando sua expressão na IHQ foi menor que 10% das células coradas e, positivos, quando essa expressão foi maior que esse valor. Esta variável foi tratada de maneira diferente do estudo atual, onde a consideramos como quantitativa baseada no valor da porcentagem resultante da expressão da IHQ. Não observamos relação dos receptores hormonais com presença de metástase axilar nem mesmo na análise univariada.

Ainda naquele estudo de 2007, foi optado também por não incluir na análise multivariada o grau histológico, pois em tumores *in situ* e microinvasivos essa classificação não é realizada, o que prejudicaria os resultados. Sendo assim, as variáveis que se correlacionaram com a presença de metástase em linfonodo sentinela de forma independente pela regressão logística realizada foram: tipo histológico, invasão vascular linfática, tamanho do tumor, localização do tumor, idade, grau nuclear e multifocalidade.

Os achados compreendem as duas variáveis também identificadas como preditoras para metástase axilar no presente estudo, que são tamanho do tumor e invasão vascular linfática, não havendo como comparar o “Ca *in situ* associado na amostra invasiva” dado que esta não foi uma variável estudada por eles.

DIHGE et al. (2017) montaram estudo prospectivo com 692 pacientes cN0 e observaram associação significativa com presença de metástase

axilar e as seguintes variáveis: subtipo molecular, idade, modo de detecção (por rastreamento ou sintomas), tamanho do tumor, multifocalidade e invasão vascular. Podemos considerar que o modo de detecção está provavelmente relacionado com o tamanho do tumor, considerando que achados de rastreamento costumam ser lesões menores, em contraposição com lesões sintomáticas, em geral maiores. Quanto à invasão vascular, não fica determinado no estudo se é sanguínea ou linfática, só sabemos da relação positiva com metástase axilar, o que pode nos levar a crer que seja linfática, baseada nos outros estudos.

SANDOUGH DARAN et al. (2018) realizaram um estudo retrospectivo envolvendo 774 pacientes iranianas com tumores de mama T1-T2 que foram tratadas com ressecção cirúrgica e estadiamento axilar através de BLS e/ou EAX. Observaram que 35,5% dos casos já apresentavam metástases axilares no momento do diagnóstico e foram assim definidos como fatores preditivos independentes para metástase axilar a positividade dos receptores hormonais, a invasão vascular linfática e o tamanho do tumor. Pacientes com tumores maiores que 2 cm apresentaram 3 vezes mais chance de metástase axilar e já com invasão vascular linfática presente, 3,5 vezes mais chance deste evento.

Uma diferença relevante comparando este com o presente estudo é a inclusão de tumores cN+ (axila clinicamente comprometida ao diagnóstico) e a abrangência a tumores maiores que 2 cm, dado que foram incluídos T1 e T2. De qualquer maneira, a invasão vascular linfática e o tamanho do tumor são variáveis preditoras em comum entre os estudos e não foi possível

comparar achados de Carcinoma *in situ* associado pois também não foi levantado este dado nesta ocasião, o que faz do achado de nossa análise uma informação adicional às já relatadas previamente na literatura.

No entanto, no período estudado, a informação sobre Carcinoma *in situ* associado à neoplasia invasiva era avaliada de maneira heterogênea pelos patologistas, o que pode ter acarretado em algum viés de coleta deste dado, especialmente considerando que não há um mecanismo de patogênese pressuposto que justifique a relação desta variável com a presença de metástase axilar em linfonodo sentinela.

Ressaltamos que as variáveis Palpabilidade e Multicentricidade, apesar de não terem sido confirmadas como preditoras da ocorrência de metástase, apresentaram resultados muito próximos de serem significativas, merecendo investigação futura com amostra maior.

O presente estudo não levou em consideração a subclassificação dos diferentes imunofenótipos de câncer de mama como variável, o que teria sido bastante relevante frente ao contexto atual desta informação e seu impacto em prognóstico e terapêutica.

Propomos que os achados aqui relatados possam ser levados em consideração para criação de um perfil de paciente com muito baixo risco de metástase axilar a ponto de podermos dispensar a realização da biópsia de linfonodo sentinela em casos selecionados, lembrando em especial do seu papel como medida estadiadora em detrimento de função terapêutica no tratamento de câncer de mama. As pacientes com biópsias de neoplasia invasiva que não apresentem Carcinoma *in situ* associado ou invasão

vascular linfática na amostra e tenham lesões pequenas aos exames de imagem devem liderar esse perfil.

Estudos retrospectivos com amostras maiores e estudos prospectivos são necessários para melhor elucidação da importância dos achados delineados aqui.

## 6 CONCLUSÃO

A presença de lesão palpável, multicentricidade, grau nuclear, invasão vascular linfática, invasão perineural, presença de carcinoma *in situ* e tamanho do tumor foram variáveis associadas à presença de metástase axilar.

Na análise multivariada, apenas a ausência de invasão vascular linfática, ausência de carcinoma *in situ* e tamanho do tumor mantiveram como variáveis independentes para redução do risco de metástase axilar. Foi criada uma equação baseada nas variáveis independentes de risco para metástase linfonodal.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Rev Bras Cancerol** 2002; 48:113-31.

Agresti R, Martelli G, Sandri M, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). **Cancer** 2014; 120:885-93.

Bevilacqua J, Cody H 3rd, MacDonald KA, et al. A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2,000 sentinel node procedures: the role of tumour location [corrected]. **Eur J Surg Oncol** 2002; 28:490-500.

Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, et al. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. **J Clin Oncol** 2007; 25:3670-9.

Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, et al. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:2580-9.

Carvalho SM, Mourão Netto M, Lima EN, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: results in a large series. **Braz J Med Biol Res** 2010; 43:593-9.

Caudle AS, Thompson AM. Less remains better: morbidity after axillary surgery. **Ann Surg Oncol** 2015; 22:4-6.

Cyr A. **Axillary ultrasound with or without sentinel lymph node biopsy in detecting the spread of breast cancer in patients receiving breast conservation therapy.** Last Update Posted: March 1, 2018. Available from: <URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01821768>> [2018 out. 23].

Dihge L, Bendahl PO, Rydén L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. **Br J Surg** 2017; 104:1494-505.

Ding J, Jiang L, Wu W. Predictive value of clinicopathological characteristics for sentinel lymph node metastasis in early breast cancer. **Med Sci Monit** 2017; 23:4102-8.

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, 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; 15:1303-10.

Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments II The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. **Cancer** 1981; 48:1863-72.

Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. **N Engl J Med** 2002; 347:567-75.

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2013; 14:297-305.

Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node vs observation after axillary UltraSOUND). **Breast** 2012; 21:678-81.

Giuliano AE, 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; 252:426-32; discussion 432-3.

Halsted WS. I The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. **Ann Surg** 1907; 46:1-19.

Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 1998; 24:427-30.

Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. **J Clin Oncol** 2007; 25:3657-63.

Lyons JM 3rd, Stempel M, Van Zee KJ, Cody HS 3rd. Axillary node staging for microinvasive breast cancer: is it justified?. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3416-21.

Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. **Ann Surg** 1972; 175:624-34.

Marrazzo A, Boscaino G, Marrazzo E, Taormina P, Toesca A. Breast cancer subtypes can be determinant in the decision making process to avoid surgical axillary staging: A retrospective cohort study. **Int J Surg** 2015; 21:156-61.

Ménard S, Bufalino R, Rilke F, et al. Prognosis based on primary breast carcinoma instead of pathological nodal status. **Br J Cancer** 1994; 70:709-12.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <URL:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ma ma>> [2018 set. 08].

[NCI] National Cancer Institute's SEER database. **Cancer stat facts: female breast cancer**. Available from: <URL:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>> [2018 set. 08].

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Clinical practice guidelines in oncology - breast cancer**. Version 1.2018. Available from: <URL:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)> [2018 set. 08].

Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. **Br J Cancer** 1948; 2:7-13.

Sandoughdaran S, Malekzadeh M, Mohammad Esmail ME. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in iranian women with early breast cancer. **Asian Pac J Cancer Prev** 2018; 19:1617-20.

Urban CA, Lima RS, Schünemann Jr E, et al. Artigo de atualização Linfonodo Sentinela: Um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Rev Col Bras Cir** 2000; 28: 216-22.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **N Engl J Med** 1981; 305:6-11.

Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **Lancet** 1997; 349:1864-7.

Zhu L, Chen K, Jacobs LK, Aft R. Axillary lymphadenectomy in sentinel lymph node-positive breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2018; 25:28-31.

## Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo  
Cancer Center**

Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP

### APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 09/08/2016, aprovaram a realização do projeto nº 2248/16 intitulado: “**PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO E MODELO ESTATÍSTICO PREDITOR DE METÁSTASE EM LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM CARCINOMAS INVASIVOS DE MAMA DE ATÉ 2 CM**”.

**Pesquisador responsável: Glauco Baiocchi Neto.**  
**Aluna: Graziella Galvão Gonçalves (Mestrado).**

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 10 de agosto de 2016.

Atenciosamente,

**Dra. Sandra Cafres Serrano**  
**2ª Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

## Apêndice 1 - Ficha de Coleta

← → [https://docs.google.com/a/accamargo.org.br/forms/d/1\\_KQ1ALUFWsqw6tU6f7XA1az-Mquvy\\_QXcq9nOn5FFQ8/viewform](https://docs.google.com/a/accamargo.org.br/forms/d/1_KQ1ALUFWsqw6tU6f7XA1az-Mquvy_QXcq9nOn5FFQ8/viewform)  

[Editar este formulário](#)

### Trabalho de mestrado - Fatores preditivos de positividade do linfonodo sentinela para tumores de mama T1

Dados pessoais

**\*Obrigatório**

**Identificação \***

RGH

**Sexo \***

Feminino  
 Masculino

**Idade \***

em anos - número inteiro

**Status menopausal**

Pré-menopausa  
 Pós-menopausa

**História familiar**

Existem familiares acometidos por câncer de mama, independente de idade?

Parentes de 1o grau apenas  
 Parentes de 2o grau apenas  
 Parentes de 1o e 2o graus ao mesmo tempo  
 Sem história familiar de ca de mama

**Foi levantada suspeita de síndrome hereditária?**

Suspeita de mutação de BRCA1 ou 2? Encaminhada para oncogenética?

Sim  
 Não

 33% concluído

## Trabalho de mestrado - Fatores preditivos de positividade do linfonodo sentinela para tumores de mama T1

\*Obrigatório

### Dados clínicos relacionados à lesão mamária antes da cirurgia

#### Lateralidade \*

Qual mama foi acometida pela lesão maligna?

- Direita
- Esquerda
- Ambas

#### Quadrante da lesão

localização na mama

- QSL - Quadrante súpero-lateral
- QSM - Quadrante súpero-medial
- QIM - Quadrante infero-medial
- QIL - Quadrante infero-lateral
- Quadrante central
- JQL - Junção quadrantes laterais
- JQM - Junção quadrantes mediais
- JQS - Junção quadrantes superiores
- JQI - Junção quadrantes inferiores

#### Tamanho clínico da lesão (em mm - número inteiro) \*

Informação adquirida por exames de imagem de preferência e/ou exame físico

#### Palpabilidade

Lesão é palpável ao exame físico?

- Sim
- Não

Não

**Tipo de biópsia realizada**

- Core-biopsy
- Mamotomia/ agulha grossa
- Biópsia cirúrgica (excisional)
- Biópsia incisional não especificada
- Não informado

**Laudo anátomo-patológico da BIÓPSIA da mama**

- Carcinoma invasivo NST/ ductal
- Carcinoma lobular
- Carcinoma misto
- Grupos de bom prognóstico (tubular, mucinoso)
- Grupos de mau prognóstico (micropapilares/ papilares, metapásico)
- Medulares
- Carcinoma in situ/ intraductal

**Receptor de estrogênio (biópsia)**

Valor em porcentagem da expressão

**Receptor de progesterona (biópsia)**

Valor em porcentagem da expressão

**Status HER2 (biópsia)**

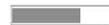
- escore 1+ (negativo)
- escore 2+ (duvidoso)
- escore 3+ (positivo)

**Ki67 (biópsia)**

valor inteiro em porcentagem

« Voltar

Continuar »



66% concluído

## Dados obtidos após cirurgia (pós ressecção da lesão inteira)

Usar dados do AP final

### Data da cirurgia \*

\*\* usar a data do AP

dd/mm/aaaa

### Tipo histológico (anátomo-patológico) final \*

Laudo do AP da cirurgia

- Carcinoma invasivo NST/ ductal
- Carcinoma lobular
- Carcinoma misto
- Grupos de bom prognóstico (tubular, mucinoso)
- Grupos de mau prognóstico (micropapilares/ papilares, metapásico)
- Medulares

### Tamanho patológico da lesão (maior medida em mm)

pele laudo do AP

### Multifocalidade

vide laudo AP - se não mencionado, considerar "não"

- Sim
- Não

### Multicentricidade

vide laudo AP - se não mencionado, considerar "não"

- Sim
- Não

### Grau histológico

SGR modificado (Nottingham)

- I
- II
- III

### Grau nuclear

- 1
- 2
- 3

2

3

**Invasão Vascular-linfática**

Sim

Não

**Invasão Perineural**

Sim

Não

**Invasão Vascular-sanguínea**

Sim

Não

**Foi repetida a pesquisa de fatores prognósticos? (REI/ RP, HER2 e Ki67)**

Foi repetida na peça cirúrgica ou manteve apenas a feita na biópsia?

Sim (apenas se sim, se reportar às próximas 4 perguntas)

Não

**Receptor de Estrogênio (AP final)**

Valor em porcentagem da expressão

**Receptor de Progesterona (AP final)**

Valor em porcentagem da expressão

**Ki67 (AP final)**

Valor inteiro em porcentagem

**Status HER 2 (AP final)**

escore 1+ (negativo)

escore 2+ (Se sim na biópsia ou AP final, responder próxima pergunta)

escore 3+ (positivo)

**FISH**

HER 2 superexpresso

HER 2 não superexpresso

FISH não realizado ou sem informação

HSH não realizado ou sem informação

**Índice mitótico (AP final)**

quantas mitoses em 10 CGA

**Presença de necrose (AP final)**

- Sim  
 Não

**Presença de Ca in situ associado (AP final)**

Se não houver, colocar zero no valor. Se houver, colocar a porcentagem existente relativa à lesão inteira

**Cirurgia realizada na mama**

- Conservadora (essecção segmentar/ quadrante)  
 Mastectomia

**Cirurgia axilar**

- Pesquisa de linfonodo sentinela apenas  
 Esvaziamento axilar (pós sentinela ou não)  
 Não realizada nenhuma exploração axilar

**Número total de linfonodos avaliados**

**Presença de metástase axilar?**

- Sim - Neste caso, reportar-se às perguntas abaixo  
 Não

**Número de linfonodos comprometidos por metástase**

**Tamanho da metástase axilar em mm**

usar maior lesão metastática

**Presença de extravasamento capsular no linfonodo comprometido?**

usar pior comprometimento

- Sim  
 Não

Nunca envie senhas pelo Formulário Google



100% concluído.