

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia

Nayara Carvalho Sá

**Análise das características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas das pacientes portadoras de carcinoma invasor de mama com comprometimento clínico axilar submetidas à quimioterapia neoadjuvante**

Belo Horizonte

2022

Nayara Carvalho Sá

**Análise das características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas das pacientes portadoras de carcinoma invasor de mama com comprometimento clínico axilar submetidas à quimioterapia neoadjuvante**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina UFMG como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer  
Co-orientador: Prof. Clécio Ênio Murta de Lucena

Belo Horizonte

2022

Sá, Nayara Carvalho de.  
SA111a Análise das características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas das pacientes portadoras de carcinoma invasor de mama com comprometimento clínico axilar submetidas à quimioterapia neoadjuvante [recursos eletrônicos]. / Nayara Carvalho de Sá. - - Belo Horizonte: 2022.

95f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Marcelo Henrique Mamede Lewer.

Coorientador (a): Clécio Ênio Murta de Lucena.

Área de concentração: Cirurgia e Oftalmologia

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da Mama. 2. Terapia Neoadjuvante. 3. Biópsia de Linfonodo Sentinela. 4. Excisão de Linfonodo. 5. Recidiva Local de Neoplasia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Lewer, Marcelo Henrique Mamede. II. Lucena, Clécio Ênio Murta de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 870

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

### **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Análise das características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas das pacientes portadoras de carcinoma invasor de mama com comprometimento clínico axilar submetidas à quimioterapia neoadjuvante.**

**NAYARA CARVALHO DE SÁ**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia vinte e cinco de outubro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

**César Cabello dos Santos**

Universidade Estadual de Campinas

**Joaquim Teodoro de Araújo Neto**

Universidade Federal de São Paulo

**Edna Afonso Reis**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Débora Balabram**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Clecio Enio Murta de Lucena**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Marcelo Henrique Mamede Lewer - Orientador**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 25 de outubro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Edna Afonso Reis, Professora do Magistério Superior**, em 26/10/2022, às 10:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Debora Balabram, Professora do Magistério Superior**, em 26/10/2022, às 12:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Henrique Mamede Lewer, Professor do Magistério Superior**, em 26/10/2022, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Clécio Ênio Murta de Lucena, Professor do Magistério Superior**, em 22/11/2022, às 22:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Joaquim Teodoro de Araujo Neto, Usuário Externo**, em 07/12/2022, às 13:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Resende, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 02/01/2023, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1840982** e o código CRC **5CFC3B5C**.

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico minha dissertação aos meus pais, Carlos e Anita, pelo apoio incondicional em prol da melhor formação acadêmica que eu poderia ter.

Ao meu esposo, Leandro, pelo incentivo diário para me tornar uma profissional cada vez melhor e pela torcida por todas as minhas conquistas.

Às pacientes que sofrem com as mazelas do câncer de mama. Para elas eu ofereço todo meu esforço profissional e intelectual para contribuir no avanço do tratamento oncológico e melhoria da sua qualidade de vida.

Aos cientistas brasileiros, que apesar das dificuldades, resistem, pelo desejo de ampliar os limites do conhecimento e compartilhar a riqueza científica.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Dr. Flávio Brandão, oncologista, por ter despertado em mim a curiosidade em pesquisar este assunto e pela dedicação em me ajudar no desenvolvimento do projeto.

Ao Professor Marcelo Mamede, meu orientador, por me acolher na minha antiga casa, a Faculdade de Medicina da UFMG, sendo sempre paciente, presente e prestativo. Obrigada pelo conhecimento compartilhado e por acreditar na minha pesquisa.

Ao Professor Clécio Ênio, mastologista e meu co-orientador, por me ajudar a colocar em prática e desenvolver uma ideia que, até então, parecia algo intangível. Obrigada por me escutar com paciência e me incentivar quando as dúvidas e incertezas se mostravam presentes.

Agradeço ao Dr. Maurício Buzellin, patologista da Santa Casa BH, pela disponibilidade e contribuição com as análises e revisões de lâminas das amostras de anatomia patológica.

Agradeço, em especial, aos funcionários do arquivo da Oncologia da Santa Casa BH, Andrea e Sérgio, pelo auxílio e eficiência na identificação e coleta de todos os prontuários.

Agradeço ao Dr. Douglas, mastologista e coordenador da Residência Médica de Mastologia da Santa Casa BH, onde me formei, que me incentivou a me matricular na disciplina eletiva do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, sendo esse o “pontapé inicial” para a realização desse sonho.

Agradeço aos membros da banca, pela disponibilidade em participar da defesa.

## RESUMO

**Introdução:** A abordagem da axila após quimioterapia neoadjuvante (QTneo) ainda é um campo de intenso debate. Em pacientes com axila clinicamente comprometida (cN+) que se tornam clinicamente negativa (cN0) após QTneo, a utilização da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é vista com desconfiança pela escassez de dados que comprovem a segurança clínica após a omissão da linfadenectomia axilar (LA).

**Objetivos:** Analisar as características anatomopatológicas e clínicas das pacientes câncer de mama e com axila clinicamente comprometida que foram submetidas à QTneo e posteriormente submetidas à cirurgia axilar (BLS ou LA); comparar desfechos clínicos como a taxa de recidiva axilar (RA), sobrevida livre de doença (SLDD) e sobrevida global (SG) entre LA vs. BLS; avaliar a taxa de resposta patológica completa (RPC) de acordo com os subtipos tumorais; identificar a taxa com que a LA foi evitada ou que poderia ter sido evitada.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de 173 pacientes com axila clinicamente positiva ao diagnóstico de carcinoma mamário submetidas a QTneo e tratadas na Santa Casa de Belo Horizonte no período entre 2013 a 2020. Elas foram divididas em dois grupos: BLS com 67 e LA com 106 pacientes.

**Resultados:** Após a QTneo 67 pacientes (38,7%) apresentaram resposta clínica completa axilar e foram submetidas a BLS e 106 (61,3%) realizaram a LA. A mediana de seguimento no grupo BLS foi de 42,5 (IIQ 27,1 – 64,6) meses e no grupo LA 42,4 (IIQ 26,9 – 65) meses. O carcinoma ductal invasivo, grau II e subtipo Luminal foi o tipo mais prevalente na amostra total. A taxa de recidiva axilar foi de 4,5% no grupo BLS e 8,5% no grupo LA, sem diferença estatística. As análises de Kaplan-Meier mostram que a SLDD e SG apresentaram piores resultados no grupo LA, com diferença estatística. Tumores Luminais apresentaram boa resposta axilar à QTneo (31,6%) e o HER2+ apresentou as melhores taxas de RCP em mama e axila (36,8%), sendo esse com significância estatística (valor  $p = 0,04$ ). Pacientes submetidas a LA sem RPC apresentaram os piores desfechos clínicos de metástase e óbito específico. Ao se comparar as pacientes com RPC dos dois grupos, observamos que não houve diferença estatística em relação ao desfecho clínico.

**Conclusão:** A BLS é uma estratégia útil para pacientes cN+ que se tornam cN0 após QTneo poupando um grupo das morbidades associadas a LA. A BLS também apresenta segurança oncológica locorregional com baixa taxa RA. A LA não se mostrou determinante no aumento de SLDD e SG.

**Palavras-chave:** neoplasias da mama; terapia neoadjuvante; biópsia de linfonodo sentinela.



## ABSTRACT

**Introduction:** The approach to the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NAC) is still a field of intense debate. In patients with clinically positive axilla (cN+) who become clinically negative (cN0) after NAC, the use of sentinel node biopsy (SNB) is viewed with suspicion due to the paucity of clinical results after omission of *Axillary lymph node dissection* (ALND).

**Objectives:** To analyze the anatomopathological and clinical characteristics of breast cancer patients with clinically positive axilla who underwent QTneo and subsequently underwent axillary surgery (SNB or ALND); to compare clinical outcomes such as axillary recurrence rate (AR), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) between SNB vs. ALND; to assess the pathological complete response rate (PCR) according to tumor subtypes; identify the rate at which ALND was avoided or could have been avoided.

**Methods:** Retrospective study of 173 patients with clinically positive axilla at the diagnosis of breast carcinoma submitted to NAC and treated at Santa Casa de Belo Horizonte from 2013 to 2020. They were divided into two groups: SNB with 67 patients and ALND with 106 patients.

**Results:** After NAC, 67 patients (38.7%) had a complete axillary clinical response and underwent SNB and 106 (61.3%) underwent ALND. Median follow-up in the SNB group was 42.5 (IQR 27.1 – 64.6) months and in the ALND group 42.4 (IQR 26.9 – 65) months. Invasive ductal carcinoma, grade II and Luminal subtype was the most prevalent type in the total sample. The AR rate was 4.5% in the SNB group and 8.5% in the ALND group, low and with no statistical difference. The Kaplan-Meier analyzes show that the DFS and OS presented worse results in the ALND group, with statistical difference. Luminal tumors showed good axillary response to NAC (31.6%) and HER2+ showed the best rates of PCR in breast and axilla (36.8%), which was statistically significant (p value = 0.04). Patients undergoing ALND without PCR had the worst clinical outcomes of metastasis and specific death. When comparing the patients with PCR in the two groups, we observed that there was no statistical difference regarding the clinical outcome.

**Conclusion:** SNB is a useful strategy for cN+ patients who become cN0 after NAC sparing a group of ALND associated morbidities. SNB also has locoregional oncologic security with a low RA rate. ALND did not prove to be determinant in the increase of DFS and OS.

**Keywords:** breast neoplasms; neoadjuvant therapy; sentinel lymph node biopsy.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela</b>	<b>Descrição</b>	<b>Página</b>
Tabela 1	Classificação molecular do carcinoma mamário baseado no perfil imunohistoquímico.	19
Tabela 2	Retorno às atividades normais após cirurgia axilar.	31
Tabela 3	Características epidemiológicas dos grupos BLS e LA	39
Tabela 4	Fatores de risco nos grupos BLS e LA	40
Tabela 5	Características anatomopatológicas nos grupos BLS e LA	41
Tabela 6	Subtipos moleculares nos grupos BLS e LA	42
Tabela 7	Estadiamento clínico tumoral pré QTneo dos grupos BLS e LA	42
Tabela 8	Análise da avaliação clínica da axila através de exame físico exclusivo ou associado a ultrassonografia antes e após a QTneo	43
Tabela 9	Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o estadiamento clínico tumoral pré QTneo	44
Tabela 10	Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o estadiamento clínico axilar pré QTneo	45
Tabela 11	Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o subtipo tumoral	45
Tabela 12	Avaliação da resposta patológica axilar no grupo submetido a LA	46
Tabela 13	Avaliação do tipo de resposta patológica após QTneo nos grupos BLS e LA	47
Tabela 14	Avaliação da Resposta patológica completa de acordo com o subtipo tumoral	47
Tabela 15	Associação das características das pacientes de acordo com o tipo de cirurgia axilar	51

Tabela 16	Fatores anatomopatológicos associados aos tempos de sobrevida global e sobrevida livre de metástase de acordo com o tipo de cirurgia axilar	57
Tabela 17	Análise univariada dos fatores que podem interferir no óbito das pacientes submetidas a BLS ou LA após QTneo	58
Tabela 18	Análise multivariada dos fatores relacionados ao óbito das pacientes submetidas a cirurgia axilar após QTneo	59
Tabela 19	Análise univariada de fatores de acordo com a RPC	62
Tabela 20	Análise multivariada de fatores relacionados à RPC	64

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Descrição</b>	<b>Página</b>
Figura 1	Cadeia linfática axilar de acordo com os níveis axilares de Berg	27
Figura 2	Comparação dos quatro principais parâmetros relacionadas à morbidade após cirurgia axilar.	30
Figura 3	Caracterização dos grupos de pacientes.	36
Figura 4	Curva de Kaplan-Meier para recidiva axilar de acordo com a cirurgia na axila.	48
Figura 5	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástase a distância de acordo com a cirurgia axilar.	49
Figura 6	Curva de Kaplan-Meier para taxa de sobrevida global de acordo com a cirurgia axilar.	50
Figura 7	Curva de Kaplan-Meier para recidiva axilar de acordo com a cirurgia na axila nos subgrupos.	52
Figura 8	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástase a distância de acordo com a cirurgia axilar nos subgrupos	53
Figura 9	Curva de Kaplan-Meier para taxa de sobrevida global de acordo com a cirurgia axilar nos subgrupos.	53
Figura 10	Curva dos fatores associados a sobrevida global das pacientes submetidas à BLS	54
Figura 11	Curva dos fatores associados a sobrevida global das pacientes submetidas à LA	55
Figura 12	Curva dos fatores associados a sobrevida livre de doença a distância das pacientes submetidas a LA	56
Figura 13	Curvas de sobrevida global de acordo com o tipo de procedimento axilar e resposta patológica no subgrupo	60
Figura 14	Curva de Metástase de acordo com o tipo de procedimento e resposta patológica no subgrupo	61
Figura 15	Curvas de metástase e sobrevida global de acordo com o tipo de cirurgia axilar e RPC no subgrupo	61
Figura 16	Plot Odds Ratios modelo multivariado para resposta patológica completa	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Descrição</b>
AC	Adriamicina, ciclofosfamida
AJCC	Comitê Conjunto Americano de Câncer- <i>American Joint Committee on Cancer</i>
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
BLS	Biopsia de linfonodo sentinela
CAP	Colégio Americano de Patologistas
CDI SOE	Carcinoma ductal invasivo, sem outra especificação
CEP-SCMBH	Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil
CMLA	Câncer de mama localmente
cN-	Axila sem comprometimento clínico tumoral
cN+	Axila com comprometimento clínico tumoral
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EGFR	Receptor do fator de crescimento do epitélio
HER 2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
Ki67	Índice de proliferação celular
LA	Linfadenectomia axilar
LN	Linfonodo

LS	Linfonodo sentinela
QTneo	Quimioterapia neoadjuvante
RA	Recidiva axilar
RE	Receptor de estrogênio
RECIST	Crterios de avaliao de resposta em tumores s3lidos
RH	Receptores hormonais
RP	Receptor de progesterona
RPC	Resposta patol3gica completa
SCBH	Santa Casa de Belo Horizonte
SG	Sobrevida global
SUS	Sistema 3nico de Sa3de
SLDD	Sobrevida livre de doena a dist3ncia
SLRA	Sobrevida livre de recidiva axilar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFN	Taxa de falso negativo
TDM-1	Trastuzumabe emtansine
TN	Triplo negativo
US	Ultrassonografia

## SUMÁRIO

<b>Descritores</b>	<b>Página</b>
1- Introdução	17
2- Referencial Teórico	18
2.1 - Heterogeneidade do câncer de mama	18
2.2- Estadiamento do câncer de mama e classificação histopatológica	20
2.2.1- Estadiamento	20
2.2.2- Classificação histopatológica	20
2.3- Tratamento	21
2.3.1- Terapias adjuvantes	21
2.3.2- Quimioterapia neoadjuvante	23
2.3.3- Abordagem cirúrgica da mama	25
2.3.4- Abordagem cirúrgica da axila	26
2.3.5- Morbidade axilar após cirurgia	29
2.5- Biopsia do linfonodo sentinela após QTneo	31
3- Objetivos	33
3.1- Primários	31
3.2- Secundários	31
4- Metodologia	34
4.1- Desenho do estudo	34
4.2- Critérios de inclusão	35
4.3- Critérios de exclusão	35
4.4- Caracterização da amostra	35
4.5-Avaliação de desfechos	36
4.6-Aspectos éticos	36
4.7- Análise estatística	37
5- Resultados	38
5.1- Epidemiológicos	38
5.2- Fatores de risco e de proteção	39
5.3- Características anatomopatológicas	40

5.4- Estadiamento clínico pré QTneo	42
5.5- Avaliação da resposta clínica à QTneo	43
5.6- Cirurgia mamária após QTneo	43
5.7- Análise de grupos isolados	43
5.7.1- Grupo BLS	43
5.7.2- Grupo LA	46
5.8- Avaliação da resposta patológica completa após QTneo	46
5.9- Desfecho clínico: grupo BLS vs. grupo LA	48
5.10- Comparação entre as pacientes que tiveram resposta clínica axilar completa pós QTneo (ycN0) e que foram submetidas à BLS vs. LA	50
5.11- Desfecho clínico: subgrupos BLS vs. LA	52
5.12- Fatores associados à SG e à SLDD – análise de subgrupo	54
5.13- Avaliação de fatores relacionados à RPC na análise de subgrupo	60
6- Discussão	66
7- Conclusão	77
8- Bibliografia	78
9- Apêndices	92



## 1- INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente nas mulheres em todo mundo, com uma estimativa de quase 2,3 milhões de novos casos em 2020, sendo esperado atingir 4,4 milhões de casos em 2070 (1). No Brasil, exceto pelos tumores de pele não melanoma, também é o tipo mais incidente na população feminina, com estimativa de 66.280 novos casos para o ano de 2021 (2).

Além de ser o mais incidente, o carcinoma mamário é também o que causa mais morte por câncer entre as mulheres, responsável por, aproximadamente, 685.000 mortes no mundo em 2020 e 18.068 mortes no Brasil em 2019 (2,3).

O estadiamento inicial do tumor é um dos principais preditores de sobrevida. Entretanto, de acordo com o estudo Amazona, 76,2% das pacientes brasileiras foram diagnosticadas com a doença em estadiamento mais avançado (II ou III), influenciando no tratamento e na sobrevida global (4).

Dessa forma, o câncer de mama é um problema de saúde pública global, o que justifica todos os esforços em pesquisas para maior compreensão dessa neoplasia. A literatura médica brasileira é carente de dados sobre fatores clinicopatológicos, tratamentos e desfechos dessas pacientes oncológicas e por isso, a prática clínica é baseada em estudos de populações norte-americanas e europeias. Entretanto, existe a necessidade em se conhecer exatamente as características das pacientes brasileiras, pois podem apresentar diferenças devido à miscigenação populacional única (4,5).

A Santa Casa de Belo Horizonte (SCBH) é o maior hospital prestador de serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais, recebendo pacientes de diversos municípios tanto do próprio estado quanto do Brasil. Em 2020, foram mais de 63 mil atendimentos a pacientes oncológicos, entre primeira consulta, sessões de quimioterapia, radioterapia e retornos para controle. Por ser o maior núcleo de prestação de serviços na área de saúde em Minas Gerais e estar entre os dez maiores prestadores de serviços oncológicos do Brasil, a SCBH reflete um retrato epidemiológico representativo de tratamento oncológico do estado (6).

## 2- REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1- Heterogeneidade do câncer de mama

O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa que abrange uma variedade de entidades que diferem nas suas características histológicas, biológicas e clínicas (7).

Tradicionalmente, o carcinoma mamário era classificado de acordo com a avaliação histopatológica e o estadiamento clínico que norteavam o manejo terapêutico. Entretanto, pacientes com as mesmas características apresentavam evoluções muito diferentes, mostrando que outros parâmetros também poderiam apresentar valor prognóstico e preditivo (8).

O avanço do conhecimento genético permitiu classificar os tumores da mama de acordo com subtipos moleculares, assim como perceber que se trata de uma variedade de doenças diferentes que afetam o mesmo órgão. Os estudos mostraram que a combinação de todas as características, principalmente a biologia molecular do tumor, determinava a sua clínica, resposta ao tratamento e evolução final, ou seja, apresentavam fortes implicações prognósticas (9).

Em 2000, Perou et al. propuseram que a diversidade fenotípica do câncer de mama estaria relacionada a padrões de expressão gênica diferentes e, através da metodologia de microarranjo de DNA, criaram os subtipos moleculares intrínsecos. Esses padrões se baseavam na expressão de receptores hormonais (RH), como o receptor de estrogênio (RE) e de progesterona (RP). Assim, foram identificados pelo menos quatro subtipos relevantes (10).

Os subtipos positivos para RH foram chamados de Luminais, considerado o maior grupo e dominado pela expressão de genes normalmente expresso por células epiteliais luminais da mama. E, de acordo com índice de proliferação celular (medido pela expressão imunohistoquímica do Ki-67), foram subdivididos em Luminais A, baixa proliferação, e Luminais B, alta proliferação (8, 11).

Entre os subtipos negativos para RH, foram identificados dois subgrupos. Devido à amplificação do oncogene responsável pela superexpressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e suas vias, o primeiro subgrupo foi chamado de HER 2 enriquecido. O segundo foi chamado de *basal-like* por mostrar expressão de genes típicos de célula mioepitelial/basal, como positividade para citoqueratinas 5 e 6, e para EGFR (receptor do fator de crescimento do epitélio). Como, geralmente, são negativos para RH e também para amplificação do HER2, são de imunofenótipo triplo-negativo (TN) (12,13).

Posteriormente, outros subtipos surgiram dentro do grupo TN, como o baixo nível em claudina, que exibe baixa expressão de genes codificadores de proteínas de adesão celular, e subtipo apócrino molecular, caracterizado por expressão do receptor de androgênio (12,13).

Através do painel imunohistoquímico empregando 6 anticorpos (RE, RP, HER 2, Ki67, citoqueratinas basais 5/6 e EGFR) é possível classificar os subtipos de câncer de mama de maneira muito aproximada à classificação molecular (TABELA 1) (9,11). Este método é o mais usado devido ao seu menor custo, padronização e maior disponibilidade em laboratórios de patologia. Pela importância em se conhecer o subtipo do tumor para determinar a terapia, o perfil imunohistoquímico deve ser realizado em todos os carcinomas mamários, recidivas e eventuais metástases (14).

**TABELA 1 - Classificação molecular do carcinoma mamário baseado no perfil imunohistoquímico**

<b>CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR</b>	<b>PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO</b>
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER2-, Ki67 < 14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER2-, Ki67 ≥ 14%
Luminal-HER2+	RE+ e/ou RP+, HER2+, Ki67 qualquer valor
HER 2	RE-, RP-, HER2+
Basal-símile	RE-, RP-, HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+

Nota: RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; Ki67: índice de proliferação celular; CK 5/6: citoqueratinas basais 5/6; EGFR: receptor do fator de crescimento do epitélio; HER 2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

Fonte: Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1812-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61539-0. PMID: 22098854.

O avanço na biologia molecular do câncer de mama associado aos conhecimentos sobre outros fatores prognósticos como tamanho tumoral, estadiamento axilar, morfologia e grau histológico permitiram compreender que a heterogeneidade da doença exige a busca por um tratamento cada vez mais individualizado (8).

## 2.2- Estadiamento do câncer de mama e classificação histopatológica

### 2.2.1- Estadiamento

O sistema de estadiamento do câncer de mama é feito através da classificação TNM, em que o T é o tamanho tumoral, o N o status linfonodal e o M a presença ou ausência de metástase à distância. A última atualização desse sistema, determinado pela 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) também incorpora os achados de imunohistoquímica e o perfil genômico tumoral no estadiamento das pacientes (15).

A classificação T do tumor primário é definida pelos mesmos critérios, independentemente de serem clínicos (exame físico e de imagem) ou patológicos (APÊNDICE 1). Já o estadiamento linfonodal clínico e patológico são diferentes (APÊNDICES 2 e 3). A categoria M é sobre a definição de metástase à distância, sendo M0 a ausência de evidência radiológica ou clínica de metástase à distância e M1 a presença. A combinação dos estadiamentos TNM fornecem o estadiamento anatômico (APÊNDICE 4), que associado a biomarcadores (RH, HER 2 e grau nuclear) formam os grupos prognósticos (15).

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) corresponde aos estágios IIIA, IIIB e IIIC, ou seja, tumores maiores que 5 cm, tumores de qualquer tamanho acometendo pele e/ou parede torácica (T4) e tumores com extenso comprometimento linfonodal (N2/N3) (15).

O estadiamento do câncer é fundamental, pois permite uma linguagem comum e efetiva entre os profissionais, além de ser um importante referencial da magnitude do acometimento neoplásico. Essa compreensão estima o prognóstico, auxilia na seleção do tratamento e é uma ferramenta para comparar os resultados de resposta ou progressão à terapia instituída (11).

### 2.2.2 Classificação histopatológica

Os carcinomas da mama são divididos em dois grandes grupos:

- carcinomas *in situ* (ductal e lobular): proliferação celular maligna sem evidência de invasão estromal;
- carcinomas invasivos: células tumorais invadem tecidos adjacentes com risco de metastatizar para linfonodos regionais e locais distantes. Apresentam um amplo espectro de fenótipos morfológicos, com características clínicas e biológicas próprias. O subtipo mais comum é o carcinoma ductal invasivo, sem outra especificação (CDI SOE), responsável por até 75% dos casos. O segundo subtipo

mais comum é o carcinoma lobular invasivo (CLI), que corresponde entre 5 a 15% dos casos de carcinoma invasivo (11).

Todos os carcinomas invasivos devem ser graduados de acordo com seus padrões morfológicos (formação tubular, pleomorfismo nuclear, número de mitoses) pela classificação histológica combinada de Nottingham. Os escores das categorias são somados e combinados, sendo o G1 um grau mais favorável e o G3, desfavorável (11,16).

## **2.3- Tratamento**

### 2.3.1 – Terapias adjuvantes

#### *A) Quimioterapia adjuvante:*

Desde o pioneirismo de Bonadonna em 1976, demonstrando redução significativa de mortalidade e de recidiva com o uso de quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil (CMF) após cirurgia curativa para o câncer de mama, a quimioterapia adjuvante tornou-se uma terapia padrão em muitas pacientes (17). E assim, o tratamento adjuvante vem passando por várias evoluções ao longo do tempo.

Na década de 90, o estudo NSAPB-B15 demonstrou que esquemas contendo antraciclina apresentaram melhores resultados em comparação ao CMF e, logo depois, o estudo NSABP-B28 introduziu os taxanos nos regimes quimioterápicos, com desfechos clínicos ainda melhores (18,19). A partir disso, surgiram vários estudos comparando esquemas com os diferentes taxanos, com redução ou aumento de outros quimioterápicos, escalonamentos de doses e avaliação de risco com o objetivo final de proporcionar um tratamento sistêmico mais efetivo e assertivo em termos de indicação e de desfecho clínico avaliando a definição do risco individual de recorrência e risco de morte (20-23).

#### *B) Terapia Anti-HER2:*

O desenvolvimento do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal, representa um marco na história da oncologia para o tratamento do câncer de mama HER2+. Comumente associado a um perfil tumoral mais agressivo e a um pior prognóstico, a terapia alvo-dirigida é capaz de proporcionar um tratamento com excelentes resultados (15). O estudo HERA demonstrou a superioridade dos desfechos clínicos de sobrevida livre de doença a distância (SLDD) e sobrevida global (SG) em pacientes tratadas com trastuzumabe por um ano após a quimioterapia

adjuvante. O benefício foi tão evidente que 53% das pacientes randomizadas para observação acabaram recebendo a terapia (24).

A associação de trastuzumabe com outras terapias anti-HER2 também foi estudada e o estudo APHINITY demonstrou aumento de sobrevida livre de doença na associação com o pertuzumabe (duplo bloqueio), principalmente em pacientes de alto risco (25).

### *C) Hormonioterapia:*

De acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o Colégio Americano de Patologistas (CAP) a testagem de receptores de estrogênio e progesterona deve ser feita em todos os carcinomas mamários para discriminar quais pacientes se beneficiam da terapia endócrina (26).

O tamoxifeno, modulador seletivo do receptor de estrogênio, tornou-se tratamento endócrino padrão para pacientes receptor hormonal positivo, independente da idade, pois de acordo com a metanálise do grupo EBCTCG o medicamento reduziu o risco relativo de recidiva (41%), de morte específica (34%) e de câncer na mama contralateral (39%) (27).

Para mulheres na pós menopausa, uma metanálise, também do grupo EBCTCG, comprovou que o uso de inibidores da aromatase apresenta benefício em relação ao uso do tamoxifeno, sendo que em 10 anos, a diferença absoluta em redução de risco de recidiva é de 3,6%, favorecendo os inibidores da aromatase, sendo a terapia de escolha para esse grupo de pacientes e proscrito para pacientes na pré-menopausa. Entretanto, caso a paciente apresente alguma contraindicação, o tamoxifeno também pode ser utilizado (28).

### *D) Radioterapia:*

A radioterapia é parte fundamental do tratamento do câncer de mama quando indicada, tanto no estágio inicial quanto no tumor avançado, sendo determinante na redução de recorrência locorregional, aumento de SLVD e de SG (29).

A cirurgia conservadora associada a radioterapia da mama é considerada o tratamento padrão para a maioria das pacientes com câncer de mama inicial. O estudo NSABP B-06 demonstrou a equivalência entre o tratamento conservador e a mastectomia radical tanto na SG quanto no controle local, confirmando a técnica como tratamento de escolha (30).

Nos casos de mastectomia, a radioterapia também tem papel importante no controle da doença em pacientes com maior risco de recorrência, com ganho de 17% a 19% em controle local em 5 anos e aumento SG (31).

A irradiação de cadeias de drenagem, que compreendem a axila, fossa supraclavicular e cadeia mamária interna, depende de fatores que se relacionam como o maior risco da paciente, tamanho tumoral, linfonodos comprometidos e tipo de cirurgia axilar realizada. Pacientes de alto risco apresentam benefícios como redução de mortalidade por câncer de mama e de recorrência com a irradiação de cadeias de drenagem (32).

A indicação de radioterapia para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante é de acordo com o estadiamento pré-quimioterapia (33). Atualmente, o estudo NSABP B-51/RTOG 1304 está em andamento e pretende avaliar o papel da radioterapia em cadeias de drenagem, plastrão e mama em pacientes cT1-T3 cN1 que tiveram resposta patológica completa (RPC) pós quimioterapia neoadjuvante (QTneo) (34).

### 2.3.2- Quimioterapia neoadjuvante

A QTneo ou pré-operatória foi introduzida no arsenal terapêutico na década de 70 para o tratamento de pacientes com CMLA (11,35). Os estudos demonstraram que a QTneo resultava em melhor controle local para tumores inicialmente irressecáveis, permitindo realizar a mastectomia ou mesmo a cirurgia conservadora da mama. Além disso, observaram também maior sobrevida quando comparada à terapia da época, radioterapia seguida de cirurgia (36). Dessa forma, a QTneo se tornou o tratamento padrão para paciente com CMLA (16).

O sucesso da QTneo no CMLA fez surgir estudos importantes como o NSABP- B18 que avaliou o seu papel em pacientes com câncer de mama operável. O estudo avaliou 1.500 mulheres divididas em 2 grupos. O primeiro recebeu 4 ciclos de QTneo com AC (adriamicina e ciclofosfamida) e o segundo recebeu a mesma quimioterapia de forma adjuvante. O grupo que iniciou o tratamento com a quimioterapia apresentou maior taxa de cirurgia conservadora e número semelhante de recidiva local e de doença à distância. Apesar do estudo não demonstrar diferença na SG entre os dois grupos, pacientes que tiveram RPC apresentaram 50% de redução de risco de morte (37,38).

Recentemente, a imunoterapia entrou no arsenal neoadjuvante para pacientes com tumores TN. O estudo KEYNOTE-522 avaliou pacientes TN que receberam esquema de QTneo com carboplatina e paclitaxel associado ao pembrolizumabe. Após a cirurgia, as pacientes também receberam pembrolizumabe por 9 ciclos. O uso do imunoterápico levou à maior taxa de RPC e as pacientes mais beneficiadas foram aquelas com doença mais avançada (estágio III ou com comprometimento linfonodal) (39).

Assim, todos esses estudos forneceram informações clínicas relevantes sobre o uso da QTneo:

- permitiu a redução do volume tumoral (*downstage*) na avaliação clínica da mama, o que aumentou a taxa de cirurgias conservadoras;
- não interfere no tratamento adjuvante;
- a SLDD e a SG são similares tanto na terapia neoadjuvante quanto adjuvante;
- possibilidade de avaliar *in vivo* a responsividade ao tratamento sistêmico;
- a RPC está associada à melhor SLDD e SG em pacientes com biologia tumoral desfavorável, o que pode ser um marcador prognóstico para esse grupo (37-42).

A avaliação clínica da resposta à terapia neoadjuvante é feita através dos critérios de RECIST (Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos):

- Resposta parcial: regressão do tumor em  $\geq 30\%$
- Resposta completa: desaparecimento do tumor
- Progressão: aumento de  $\geq 20\%$  do tumor (em relação a menor medida alcançada) ou aparecimento de nova lesão (16, 43).

A RPC é um importante marcador da eficácia da QTneo, entretanto a sua definição não é consenso nos diversos estudos (11). As duas definições existentes são: ypT0 ypN0 (ausência de tumor invasivo e *in situ* na mama e linfonodos axilares) e ypT0/is ypN0 (ausência de tumor invasivo na mama e linfonodos axilares, independente de tumor *in situ*). Devido ao fato da presença de carcinoma *in situ* residual pós terapia neoadjuvante não impactar na SG, a RPC não requer a ausência de neoplasia *in situ* (ypT0/is ypN0) (11).

Em 2014, o grupo de estudo CTNeoBC identificou a correlação entre a RPC com melhor prognóstico nos 3 subgrupos analisados (RH+, HER2- e TN). Porém, a metanálise não conseguiu estabelecer a magnitude desse benefício obtido com a RPC a longo prazo (44). Resultados similares também foram apontados pelos estudos NSABP B-18 e NSABP B-27 (45, 46).

A evolução de quimioterápicos e a publicação de estudos de tratamento de “resgate” para pacientes sem RPC submetidas à QTneo demonstraram que a cirurgia *upfront* pode ser danosa em alguns perfis tumorais, principalmente naqueles de pior prognóstico, pois priva a paciente de receber uma modalidade terapêutica adicional comprovadamente eficaz (47). O estudo CREATE X demonstrou o benefício da capecitabina adjuvante em pacientes HER2-, principalmente no subgrupo TN, com aumento de SLDD nos casos de doença residual pós QTneo com antraciclinas e taxanos (48). Na doença HER2+, o estudo KATHERINE também apresentou aumento de SLDD com o uso de trastuzumabe emtansine (TDM-1) pós QTneo e



terapia anti-HER2. Esses estudos norteiam a conduta clínica de pacientes que fazem parte de um grupo de pior prognóstico, tanto pelo subtipo biológico quanto pela pior resposta ao tratamento sistêmico neoadjuvante. Dessa forma, esses perfis tumorais se beneficiam da terapia sistêmica neoadjuvante mesmo que não sejam estadiados como CMLA e sim como carcinomas iniciais (49,50). Em 2020 e 2021, outros dois novos estudos de grande relevância também foram apresentados. O MonarchE reforçou o benefício da adição do abemaciclibe (inibidor de cinases dependentes de ciclina 4/5) por dois anos à terapia endócrina adjuvante na SLDD invasiva em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HR+ e HER2-, ou seja, pacientes submetidas à terapia neoadjuvante com resposta patológica insatisfatória (50). O segundo estudo, OlympiA, demonstrou resultados sólidos de aumento de SLDD à distância e SG para pacientes com tumor HER2- (RH+ ou TN) com mutação germinativa de BRCA1/2 que foram submetidas à terapia neoadjuvante sem RPC e que receberam por 1 ano o olaparibe (inibidor de PARP) no tratamento adjuvante (51).

Apesar do benefício comprovado pelos estudos em oferecer a QTneo de acordo com a análise individualizada do subtipo e não somente considerando o acometimento local do tumor, o SUS regulamenta que a terapia neoadjuvante deve ser oferecida somente para tumores em estágios avançados, IIIA, IIIB e IIIC (52, 53).

### 2.3.3- Abordagem cirúrgica da mama

O desenvolvimento da cirurgia de câncer de mama teve o seu grande marco a partir de 1880 com o cirurgião William Halsted e sua técnica de mastectomia radical, com a retirada de toda glândula (pele, aréola e papila), linfonodos axilares dos três níveis e músculos peitorais. A ideia predominante era que o carcinoma se tratava de uma doença locorregional, portanto quanto mais extensa fosse a ressecção local maior seria a chance de cura. Entretanto, apesar da radicalidade cirúrgica, muitas mulheres tinham desfecho sistêmico adverso (54).

A partir dos anos 70, Bernard Fisher apresenta o conceito do carcinoma mamário como uma doença sistêmica, propondo que cirurgias mutiladoras não melhorariam as taxas de sobrevivência. Essa mudança de entendimento ficou conhecida como O Paradigma de Fisher (54). O estudo NSABP-04 demonstrou que mastectomias menos radicais eram tão eficazes quanto as cirurgias mais “amplas” (55). Estudos importantes sobre a cirurgia conservadora da mama também foram publicados, sendo o mais importante o estudo NSABP-06, pois a partir dele mudou-se a recomendação para a terapia mamária conservadora (tumorectomia com margens livres seguida de radioterapia) no tratamento do câncer de mama inicial (56).

Com a mudança de paradigma do conceito radical para o tratamento mínimo necessário, as cirurgias radicais ficaram reservadas somente para casos mais avançados e a mastectomia mais utilizada passou a ser a mastectomia radical modificada a Madden, descrita em 1972, com a preservação dos músculos peitorais, e assim, com menor morbidade (57,58).

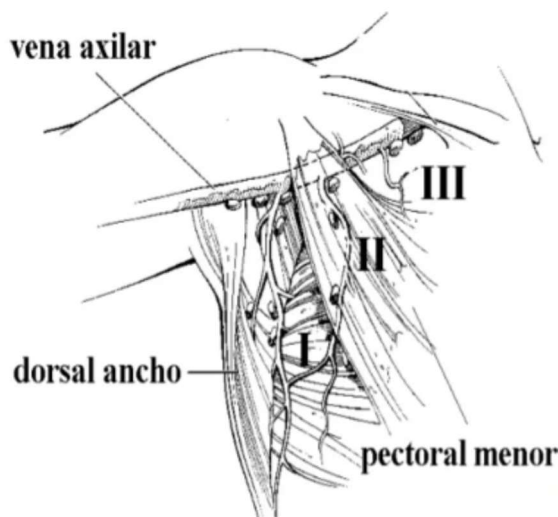
Nos últimos anos, a preocupação estético-funcional tornou-se primordial, surgindo mais um avanço na área da cirurgia da mama. O termo oncoplastia se refere a integração da cirurgia oncológica com técnicas de cirurgia plástica proporcionando margens de segurança adequada com resultado estético favorável. Existem várias técnicas dentro da oncoplastia, como: mastectomias poupadoras de pele e complexo areolopapilar com reconstrução com prótese, mamoplastias redutoras para reconstrução parcial da mama, e reconstrução com retalhos miocutâneos (59, 60).

#### 2.3.4- Abordagem cirúrgica da axila

A principal via de disseminação do câncer de mama é a linfática, por isso, a avaliação axilar é um dos mais importantes fatores prognósticos dessa neoplasia e fornece informação fundamental para auxiliar na decisão terapêutica. Ela é feita através da cirurgia axilar com o principal objetivo de estadiamento, além de controle local da doença (11,16).

A cadeia de linfonodos axilares é dividida, anatomicamente, em três níveis, de acordo com a Classificação de Berg (FIGURA 1):

- Nível I: linfonodos localizados lateral e inferiormente à borda lateral do músculo peitoral menor, correspondendo de 15 a 18 linfonodos;
- Nível II: linfonodos localizados posteriormente ao músculo peitoral menor, sendo encontrados de 10 a 12 linfonodos;
- Nível III: linfonodos localizados na região súpero-medial em relação à borda medial do músculo peitoral menor, incluindo de 6 a 8 linfonodos (11)



**FIGURA 1 - Cadeia linfática axilar de acordo com os níveis axilares de Berg.**

Fonte: Uzcátegui E y Molina L. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Quirúrgica. Universidad de Los Andes Vicerrectorado Académico. 1ª edición. 2004.

A linfadenectomia axilar (LA), de acordo com os principais estudos de abordagem axilar na adjuvância, deve abranger os níveis I e II de Berg, com a retirada de, no mínimo, 10 linfonodos. A dissecação do nível III é reservada para casos suspeitos de comprometimento (61-63). De acordo com o AJCC 8ª edição, considerando unicamente o número de linfonodos ressecados, a pesquisa de linfonodos sentinela se limita à retirada de até 6 linfonodos. Portanto, acima de 6 linfonodos ressecados, poder-se-ia considerar como LA (15).

Durante a maior parte do século XX, a LA, ou esvaziamento axilar, foi considerada o “padrão-ouro” para se definir o status axilar, independente do acometimento da axila pelo tumor e mesmo que um benefício de sobrevida não tenha sido demonstrado (11,55,64). Entretanto, o procedimento não é isento de complicações, sendo o linfedema de membro superior a principal delas (65).

A partir de 1991, Giuliano et al. propuseram uma abordagem menos invasiva e menos mórbida para o estadiamento em pacientes com câncer de mama inicial, sem envolvimento tumoral clínico da axila: a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) (66). O linfonodo sentinela (LS) é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama e é o linfonodo com maior chance de receber células metastáticas (11).

O procedimento na mama foi incorporado depois que Morton et al. utilizaram um corante azul para fazer o mapeamento linfático e identificar os linfonodos regionais que seriam dissecados para o tratamento de melanoma (66, 67). Em 1997, Veronesi et al. estudaram o

mapeamento linfático através da linfocintilografia pré-operatória com a detecção peroperatória do linfonodo através de um *probe* (66).

Dessa forma, surgiram as duas técnicas até hoje utilizadas para detecção do LS axilar. A técnica usando o azul patente consiste na aplicação periareolar do corante que, através da drenagem linfática, migra até a cadeia linfática axilar corando o LS que é identificado durante a dissecação. A outra técnica consiste na aplicação, também periareolar, de um radiofármaco, fitato marcado com tecnécio-99m, que, pela linfocintilografia, identificamos o mapeamento linfático. Na cirurgia, é utilizado um *probe* que detecta a radiação emitida pelo linfonodo marcado. Todas as duas técnicas apresentaram taxa de falso negativo (TFN) menor que 10% na abordagem axilar do carcinoma inicial, em que a primeira modalidade terapêutica é a cirurgia (11, 66, 67).

Com a viabilidade das técnicas para a pesquisa de LS axilar no tratamento do câncer de mama, estudos começaram a validar a eficácia e segurança oncológica comparado com a LA, além de comparar as sequelas causadas pelas duas abordagens. Veronesi et al., em 2003 e 2010, apresentaram estudo randomizado comparando a LA com a BLS em pacientes com carcinoma inicial em que não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação a SG nos dois grupos e os efeitos colaterais, como dor e imobilidade do membro, foram muito menos frequentes nos pacientes submetidos à BLS. (68,69)

Outro estudo importante, o NSABP- B32, não observou diferença no controle locorregional, intervalo livre de doença ou SG em pacientes com LS negativo para metástase submetidas à BLS em comparação com aquelas submetida à LA. Este estudo confirmou que complicações como edema, dor, alteração de mobilidade e sensibilidade foram menores no grupo BLS (70).

Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos e BLS tornou-se a conduta recomendada para estadiamento axilar em pacientes com câncer de mama inicial e sem evidência clínica de metástase axilar, sendo submetida à LA somente se apresentasse algum LS comprometido (11).

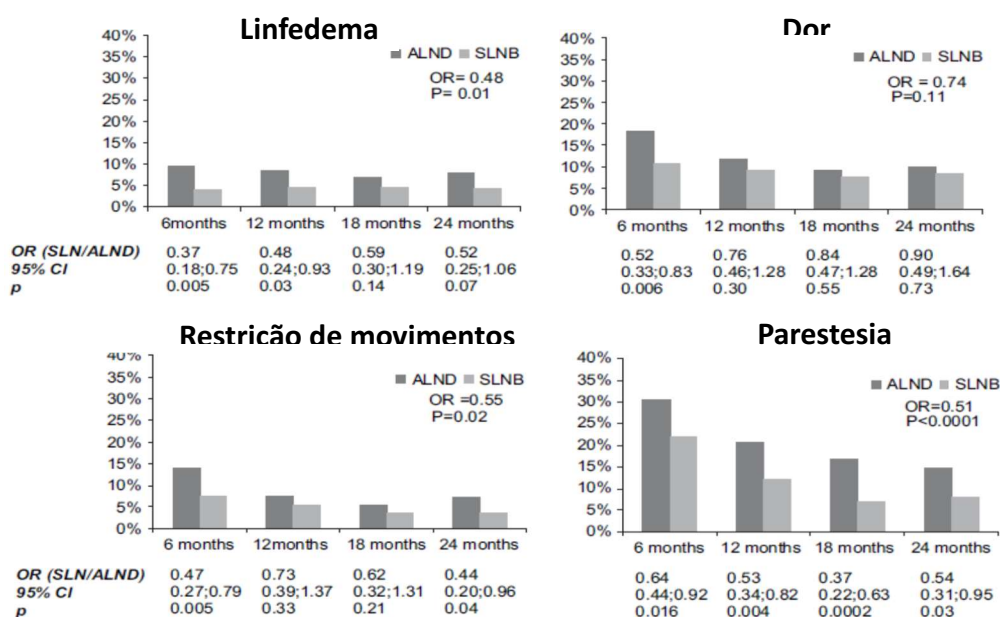
A publicação do estudo ACOSOG Z0011 foi um marco na abordagem axilar do carcinoma mamário inicial. Após dez anos de acompanhamento, o estudo demonstrou que a LA não conferiu vantagem para a paciente que realizou a cirurgia conservadora na mama associada a até dois LS comprometidos na BLS e que ainda faria radioterapia mamária e tratamento sistêmico adjuvante. A taxa de recidiva axilar ipsilateral foi muito baixa para ambos os grupos, sendo de 0,9% para pacientes submetidas à BLS e 0,5% no grupo LA. Sendo assim, um grupo de pacientes selecionadas poderia ser poupado de terapia axilar (LA ou radioterapia), mesmo

com LS comprometido, sem prejuízo na sobrevida (62). O segundo marco foi em 2014 com a publicação do estudo de não inferioridade, AMAROS, que avaliou a recorrência axilar em cinco anos e a morbidade após abordagem axilar em pacientes T1/T2, axila clinicamente negativa e com LS positivo após BLS. Tanto a LA quanto a radioterapia de cadeias de drenagem ofereceram ótimo controle axilar, com resultados comparáveis. Além disso, a radioterapia apresentou menor morbidade para o membro superior ipsilateral (61).

#### 2.3.5- Morbidade axilar após cirurgia

O tratamento contra o câncer de mama pode deixar sequelas funcionais importantes e o local com maior chance de complicação é a região axilar. A cirurgia axilar pode ocasionar várias complicações agudas e tardias impactando na qualidade de vida e entre as principais complicações estão: linfedema, dor crônica, parestesia e redução da mobilidade (65, 71). Entretanto, vários estudos mostram que essas complicações ocorrem com maior frequência após a LA, variando entre 5 a 50% das pacientes (64, 72,73). Em contraste, essas complicações ocorrem com menor frequência, entre 4 a 15%, nas pacientes submetidas à BLS (62, 72, 74, 75).

Del Bianco et al. compararam as sequelas deixadas pela BLS e LA durante os dois primeiros anos após a cirurgia em 677 pacientes. O estudo mostrou que todas as complicações pós-operatórias avaliadas foram menores no grupo submetido à BLS (FIGURA 2) (64).



**FIGURA 2 - Comparação dos quatro principais parâmetros relacionados à morbidade após cirurgia axilar**

Nota: Cada gráfico mostra a porcentagem de pacientes que relataram o efeito colateral relevante em diferentes momentos nos dois grupos. ALND - linfadenectomia axilar, SLNB - biópsia de linfonodo sentinela.

Fonte: Del Bianco P, et al. GIVOM. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol. 2008 May;34(5):508-13. doi: 10.1016/j.ejso.2007.05.017. Epub 2007 Jul 5.

PMID: 17614245.

O linfedema de membro superior é a principal complicação após abordagem axilar e ocorre pelo acúmulo de linfa nos espaços intersticiais causado pela destruição dos canais linfáticos de drenagem após a cirurgia (45). Além do edema importante, ele pode causar limitação da amplitude de movimento, dor, fraqueza, rigidez na extremidade do membro superior e perda de funcionalidade do membro, com impacto na redução da qualidade de vida da paciente e conseqüentemente, impacto psicológico (71, 72).

O número de linfonodos retirados é diretamente proporcional ao risco de seqüela, como o linfedema. Boughey et al. relatou uma taxa média de linfedema de 6,8% após a BLS contra 31,4% após LA (16). Burak et al. comprovou diferença estatisticamente significativa ao se comparar o edema de membro superior entre pacientes submetidos à BLS e à LA, sendo pior para o grupo que realizou LA (valor  $p < 0,001$ ). Além disso, também demonstrou que pacientes submetidas à BLS retornaram para suas atividades diárias em um período mais rápido, com menor impacto socioeconômico (TABELA 2) (74). Schiven et al. demonstraram que pacientes submetidas à BLS tiveram cinco vezes menos chances de ter linfedema (75).

**TABELA 2 - Retorno às atividades normais após cirurgia axilar.**

Cirurgia axilar	Dias para atividades normais		
	≤ 3	4 - 7	>7
BLS (n=48)	70,7%	14,6%	14,7%
LA (n=48)	7,1%	19,1%	73,8%
<b>Valor de p</b>	<b>&lt;0,001</b>		

Nota: BLS: biópsia de linfonodo sentinela; LA: linfadenectomia axilar.

Fonte: Burak WE, et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 2002 Jan;183(1):23-7.

O linfedema de membro superior é uma condição incapacitante crônica e incurável, e além de problemas físicos, causa problemas sociais e psicológicos (73). Como o risco da seqüela é consideravelmente menor com BLS, esta técnica sempre deve ser considerada como escolha para as pacientes candidatas (73, 75,76).

## 2.5- Biópsia do linfonodo sentinela após QTneo

A QTneo é uma importante ferramenta terapêutica contra o câncer de mama, pois a redução do volume tumoral observada em muitos casos, permite a realização de cirurgia mamária conservadora em pacientes, nas quais, de outro modo, seriam submetidas à mastectomia (11, 37). Tradicionalmente, o estadiamento axilar após terapia neoadjuvante era realizado através da LA, independente da resposta ao tratamento sistêmico. Entretanto, a QTneo também pode eliminar metástase em linfonodos axilares, sendo assim, a paciente que inicialmente apresentava axila clinicamente comprometida pela doença (cN+) e se tornou negativa (cN-), ou seja, apresentou resposta clínica completa após neoadjuvância, teria a chance de ser submetida à cirurgia axilar conservadora, como BLS, sem a necessidade de LA. Porém, a realização de BLS nesse grupo de pacientes ainda apresenta controvérsias (77, 78).

O efeito da quimioterapia sobre a drenagem linfática é desconhecido e estudos iniciais apresentavam taxa de falso negativo (TFN) de LS que variavam entre 5 a 30%, sendo consideradas inaceitavelmente altas (79, 80). O valor da TFN < 10% é utilizado arbitrariamente como parâmetro nos estudos de BLS pós QTneo, pois foi a taxa encontrada nos primeiros e principais estudos que utilizaram BLS, porém em pacientes com axila clinicamente negativa e que não foram submetidas à QTneo (66, 69, 70).

A partir de 2013, novos estudos foram publicados, como o ACOSOG 1071, SENTINA e SN FNAC com o objetivo primário de identificar a TFN da BLS após QTneo em pacientes com axila clinicamente comprometida previamente. Todos eles verificaram TFN < 10% quando  $\geq 3$  LS foram identificados. A utilização da dupla marcação do LS com corante azul e radioisótopo também contribuiu para aumento da acurácia (81-83). Reunidos, esses estudos sugerem que a BLS é possível de ser realizada em paciente que teve *downstage* axilar, com resposta clínica completa após QTneo, desde que seja utilizada a dupla marcação e retirados 3 ou mais LS, o que limita essa técnica nesse contexto (84, 85).

Aproximadamente 30 a 40% das pacientes cN+ se tornam cN- após QTneo, podendo evitar a LA e suas morbidades (84, 86, 87). Após a publicação desses ensaios, muitos cirurgiões se sentiram encorajados a realizar a BLS nesse grupo de pacientes como tentativa de se evitar a cirurgia axilar mais radical, mesmo não sendo o protocolo padrão e com variação significativa das técnicas empregadas (88).

Entretanto, ainda não se tem certeza do significado clínico da TFN maior no contexto da BLS em pacientes com resposta axilar clínica completa após QTneo (89, 90). Os primeiros ensaios clínicos randomizados sobre BLS em pacientes com câncer de mama inicial demonstraram que, enquanto a TFN era da ordem de 10% (podendo chegar a 17,7%) no grupo controle, a taxa de recidiva axilar (RA) era da ordem de 1%, considerada baixa (69, 70, 84).

Galimberti et al. avaliou o desfecho das pacientes pós QTneo submetidas à BLS, considerando a taxa de RA. Os autores investigaram pacientes tratadas entre 2000 e 2010, com seguimento de 5 e de 10 anos, e encontraram taxa de RA baixa e semelhante nos dois grupos analisados (cN+ vs. cN- pré QTneo submetidas à BLS), concluindo que a BLS é factível em pacientes cN+ que se tornaram cN- após terapia neoadjuvante. Os dois estudos publicados foram retrospectivos (84, 91).

Caso o LS seja positivo a indicação é realizar LA. O estudo ALLIANCE A11202, ainda em andamento, pretende avaliar o impacto da radioterapia de cadeias de drenagem nas pacientes com LS positivo após QTneo. Um grupo foi submetido à LA e o outro à radioterapia. O resultado virá complementar lacunas existentes na abordagem desse grupo específico de pacientes (92).



### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1 – Primário:**

Analisar as características anatomopatológicas e clínicas das pacientes com câncer de mama e com axila clinicamente comprometida que foram submetidas à QTneo e posteriormente submetidas à cirurgia axilar (BLS ou LA).

#### **3.2 – Secundários:**

- Avaliar a técnica de LS utilizada na SCBH;
- Identificar a taxa com que a LA foi evitada ou que poderia ter sido evitada.
- Avaliar a taxa de RPC de acordo com os subtipos tumorais;
- Comparar as taxas de desfecho clínico, como recidiva axilar (RA), sobrevida livre de doença a distância (SLDD) e Sobrevida global (SG) entre as pacientes submetidas à BLS vs. LA;

## 4- METODOLOGIA

### 4.1- Desenho do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, longitudinal cuja amostra foi constituída por pacientes portadoras de câncer de mama com axila clinicamente comprometida pela doença que foram submetidas à QTneo no período de 2013 a 2020 e acompanhadas no setor de Oncologia e Mastologia da SCBH. O ano de início, 2013, foi definido considerando a publicação dos primeiros estudos sobre BLS nas pacientes submetidas à QTneo e com *downstage* axilar, como os estudos ACOSOG Z1071 e SENTINA (81, 82).

As informações referentes às recidivas locorregionais, metástases e óbitos dessas pacientes foram atualizados em abril de 2022 e o tempo de seguimento foi calculado em relação à data do diagnóstico.

Os dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, patológicos e cirúrgicos das pacientes foram coletados diretamente dos prontuários no arquivo da SCBH. As informações foram alocadas e armazenadas em planilha de dados criptografadas e somente os pesquisadores envolvidos tiveram acesso.

O comprometimento axilar foi considerado positivo nos casos em que a paciente apresentou biópsia de linfonodo comprovando metástase linfonodal, exame de imagem como ultrassonografia (US) axilar ou mamografia sugerindo acometimento ou exame físico com palpação axilar alterada. Após completar todo esquema de QTneo, definiu-se a conversão axilar positiva para clinicamente negativa se os exames de imagem não mais sugerissem acometimento metastático linfonodal, nos casos em que esses foram realizados, ou se a avaliação axilar pela equipe da Mastologia não apresentasse linfonodos suspeitos palpáveis.

Os subtipos moleculares do câncer de mama foram definidos de acordo com a classificação imunohistoquímica em: Luminal (RE e/ou RP positivos), Luminal-HER2+ (RE e/ou RP positivos e HER2+), HER2+ (RH- e HER2+) e Triplo Negativo (RE, RP e HER2 negativos). O subtipo Luminal não foi dividido entre Luminal A ou Luminal B, pois, em anos anteriores, o valor de Ki-67 não constava nos resultados de anatomia patológica do hospital.

A SCBH não possui o serviço próprio de Medicina Nuclear, portanto a linfocintilografia é realizada em clínica externa prestadora de serviço de acordo com a disponibilidade, o que dificulta a realização do procedimento. Por isso, a técnica facilmente disponível, e geralmente empregada para a realização da BLS, é a marcação através do corante azul patente, injetado na mama no momento da cirurgia, independente do contexto pós neoadjuvância.

A resposta clínica à terapia neoadjuvante na mama e na axila foi dividida em resposta clínica completa ou ausência de resposta clínica completa (abrangendo a resposta parcial, progressão, ou sem resposta). Já a RPC foi considerada como ypT0/is ypN0 (ausência de tumor invasivo na mama e linfonodos axilares, independente de tumor *in situ*). E também dividida em RPC somente na mama, somente na axila, em ambos os locais ou ausência de resposta.

Os principais estudos sobre abordagem axilar com terapia adjuvante, como o ACOSOG Z0011 e Amaros consideraram a LA como dissecação de linfonodos do nível I e II com a retirada de pelo menos 10 linfonodos (61, 62). Já de acordo com o AJCC 8ª edição, considerando unicamente o número de linfonodos ressecados, a BLS se limita à retirada de até 6 LN (15). Entretanto, os estudos sobre abordagem axilar na neoadjuvância não especificam de forma clara essa definição (81-83). Portanto, a definição de LA foi baseada de acordo com a técnica do cirurgião, como não utilizar marcador para LS, e na sua consideração de acordo com a na descrição do prontuário. Porém, pacientes submetidas à BLS, em que mais de 6 linfonodos foram ressecados, foram consideradas como se estivessem sido submetidas à LA.

#### **4.2- Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão considerados foram pacientes do sexo feminino, maiores de 18 anos, com diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama e comprometimento clínico axilar, que realizaram QTneo, tendo a paciente ou o seu responsável a capacidade de compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

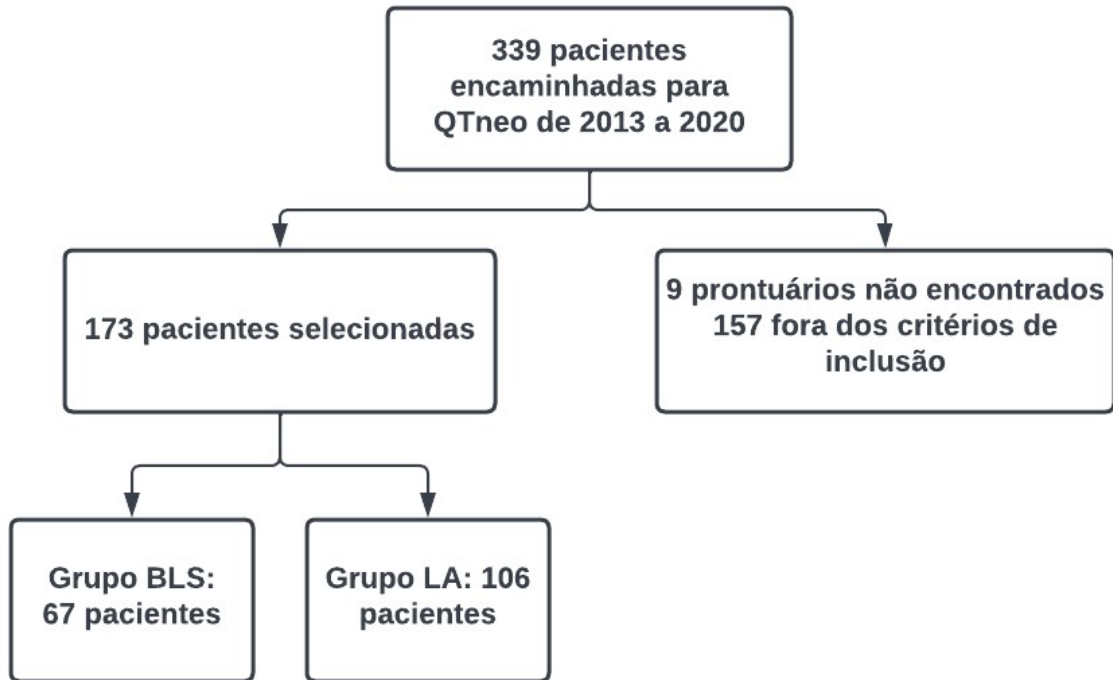
#### **4.3- Critérios de exclusão**

Como critérios de exclusão foram considerados a abordagem axilar ipsilateral prévia ao câncer de mama, estadiamento clínico axilar N3 (Estádio IIIC), presença de metástase à distância (Estádio IV) e carcinoma inflamatório (recomendado realizar LA mesmo com resposta clínica completa).

#### **4.4- Caracterização da amostra**

Através de análises de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) identificamos que 339 pacientes foram encaminhadas para QTneo entre 2013 e 2020. Dessas, 9 pacientes não tiveram seus prontuários encontrados. Devido aos critérios de exclusão, 157

pacientes não participaram do estudo. Dessa forma, avaliamos 173 pacientes, sendo que 68 pacientes foram submetidas à BLS (Grupo BLS) e 105 à LA (Grupo LA). Porém, 1 paciente do Grupo BLS teve 10 linfonodos ressecados, portanto ela foi considerada do Grupo LA. Assim, 67 pacientes (38,7%) formaram o Grupo BLS e 106 (61,3%) o Grupo LA.



**FIGURA 3: Caracterização dos grupos de pacientes.**

#### 4.5 – Avaliação de desfechos

Para a análise de desfecho clínico foram considerados os seguintes dados:

- sobrevida livre de recidiva axilar (SLRA)
- sobrevida livre de doença a distância (SLDD);
- Sobrevida global (SG);
- Taxa de óbito específico por carcinoma mamário.

#### 4.6- Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (CEP- SCMBH) com o número do parecer: 179.121 (APÊNDICE 5) cumprindo a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

#### 4.7 – Análise estatística

Para análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística exploratórias que permitiram uma melhor visualização das características gerais dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas de frequência com as frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis quantitativas foram apresentadas pela média e desvio padrão para as variáveis normais, e a mediana e o intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis não-normais, após o teste de normalidade Anderson-Darling.

A comparação das variáveis categóricas foi feita pelo teste Qui-quadrado entre grupos independentes, tendo sido substituído pelo teste exato de Fisher ou pelo cálculo do valor  $p$  por simulação de Monte Carlo, caso as categorias apresentassem percentual esperado abaixo de 5. Teste  $t$  de Student foi aplicado para as variáveis quantitativas normais, enquanto o teste de Mann-Whitney foi aplicado para as variáveis não-normais.

As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas pelo teste de Log-rank.

Com o objetivo de identificar fatores que poderiam influenciar no óbito e na RPC das pacientes submetidas a BLS e LA foi realizada a análise de regressão logística hierárquica multivariada e modelo de regressão de COX. Para selecionar as variáveis presentes no modelo final foram utilizadas análises univariadas pelo método de Kaplan-Meier e teste de Log-rank ou método Stepwise. Para o método Forward adotou-se nível de significância de 15%. Para análise de modelo multivariado da RPC utilizamos a construção da curva ROC.

Em todos os testes, o nível de significância adotado foi 5%, sendo, portanto, consideradas significativas comparações cujo valor  $p$  foi inferior ou igual a 0,05. Os softwares utilizados para as análises foram: SPSS versão 25.0 e R-Studio versão 2021.09.2.

## 5. RESULTADOS

### 5.1- Epidemiológicos

Das pacientes selecionadas para o estudo, 67 pacientes (38,7%) formaram o Grupo BLS e 106 (61,3%) o Grupo LA. A mediana de seguimento foi 42,5 meses (IIQ 27,1 – 64,6) no grupo BLS e 42,4 meses (IIQ 26,9 – 65) no grupo LA, com valor  $p$  de 0,514.

Ao analisarmos os dados epidemiológicos, a média de idade ao diagnóstico para o Grupo BLS foi de  $48,5 \pm 10,5$  anos (variando de 27 a 70 anos) e, no Grupo LA, a média foi de  $51,8 \pm 11,3$  anos (variando de 26 a 75 anos). Ao avaliar a taxa de mulheres que tiveram o diagnóstico antes de 50 anos, 53,7% pertenciam ao Grupo BLS e 40,5% ao Grupo LA. A média de Índice de Massa Corpórea (IMC) foi praticamente a mesma nos dois grupos, sendo de  $26,1 \pm 5,8$  Kg/m<sup>2</sup> para o primeiro e  $26,7 \pm 6,2$  Kg/m<sup>2</sup> para o segundo, respectivamente. Já em relação ao lado acometido pelo tumor, no Grupo BLS, 59,7% dos casos de carcinoma ocorreram do lado direito e no Grupo LA, 50,9% dos casos ocorreram do lado esquerdo.

Analisamos também se ao diagnóstico de carcinoma, a paciente já estava ou não em menopausa. No grupo BLS 45,3% e no grupo LA 51,0% das pacientes já estavam na menopausa quando receberam o diagnóstico.

Ao se comparar os dois grupos, não foi observada significância estatísticas em nenhum desses dados epidemiológicos como demonstrado na tabela abaixo (TABELA 3).

**TABELA 3 - Características epidemiológicas dos grupos BLS e LA**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n= 106)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Tempo de seguimento- meses (mediana)	42,5	42,4	0,51
Idade- anos (média ± SD)	48,5 ± 10,5	51,8 ± 11,3	0,06
IMC - Kg/m <sup>2</sup> (média ± SD)	26,1 ± 5,8	26,7 ± 6,2	0,50
<b>LADO</b>			
Direito – n (%)	40 (59,7)	51 (48,1)	0,20
Esquerdo – n (%)	27 (40,3)	54 (50,9)	
Bilateral – n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	
<b>MENOPAUSA AO DIAGNÓSTICO</b>			
Sim – n (%)	29 (45,3)	52 (51,0)	0,60
Não – n (%)	35 (54,7)	50 (49,0)	

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar; SD: Desvio Padrão

## 5.2- Fatores de risco e de proteção

Em se tratando de fatores de risco já estabelecidos para carcinoma mamário, analisamos o tabagismo, alcoolismo, história familiar sugestiva para alto risco e a idade da menarca. A maioria das pacientes, tanto no grupo BLS quanto LA, não eram tabagistas (65,1 % e 66,0 %, respectivamente) e nem mesmo alcoólatras (71,4% e 78,8%, respectivamente). História familiar esteve associada somente em 11% e 17% dos casos, respectivamente. A média da idade de menarca foi de  $12,9 \pm 1,8$  anos para o grupo BLS e  $13,3 \pm 2,0$  anos para o grupo LA, sem diferença estatística entre eles. Mais de 80% das pacientes, nos dois grupos, tiveram pelo menos uma gestação e mais de 70% amamentaram (TABELA 4).

**TABELA 4 - Fatores de risco nos grupos BLS e LA**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n= 106)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Tabagismo – n (%)	22 (34,9)	34 (34,0)	0,90
Alcoolismo – n (%)	18 (28,6)	21 (21,2)	0,30
História familiar – n (%)	7 (11,3)	17 (17,2)	0,30
Menarca - anos (média ± SD)	12,9± 1,8	13,3±13,3	0,20
Gestação- n (%)	56 (84,5)	84 (80,8)	0,49
Amamentação – n (%)	41 (75,9)	54 (72,0)	0,61

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar; SD: Desvio Padrão

### **5. 3- Características anatomopatológicas**

O tipo histológico mais prevalente foi o CDI SOE, Grau II. Nos dois grupos, a maioria dos tumores foi RE e RP positivos, sem diferença estatística. Entretanto, a proporção de tumor HER2+ foi maior no Grupo BLS em relação ao Grupo LA, com *p* significativo (0,02) (TABELA 5).



**TABELA 5 - Características anatomopatológicas nos grupos BLS e LA**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n= 106)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>SUBTIPO HISTOLÓGICO</b>			
Ductal – n (%)	57 (89,1)	83 (84,7)	0,60
Lobular – n (%)	4 (6,3)	7 (7,1)	
NI – n (%)	3 (4,7)	8 (8,2)	
<b>GRAU</b>			
G1 – n (%)	3 (4,5)	4 (3,8)	0,60
G2 – n (%)	34 (50,7)	44 (41,5)	
G3 – n (%)	17 (25,4)	33 (31,1)	
Desconhecido – n (%)	13 (19,4)	25 (23,6)	
<b>RECEPTOR DE ESTRÓGENO</b>			
Positivo – n (%)	51 (76,1)	73 (68,9)	0,30
Negativo – n (%)	16 (23,9)	33 (31,1)	
<b>RECEPTOR DE PROGESTERONA</b>			
Positivo – n (%)	39 (58,2)	58 (54,7)	0,60
Negativo – n (%)	28 (41,8)	48 (45,3)	
<b>HER2</b>			
Positivo – n (%)	24 (36,4%)	22 (20,8%)	<b>0,02</b>
Negativo – n (%)	42 (63,6%)	84 (79,2%)	

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar; NI: não informado.

Ao analisar a classificação de acordo com a imunohistoquímica, o subtipo Luminal (RH+/HER-) foi o mais encontrado nos dois grupos, e a proporção de Luminal foi maior no Grupo LA com *p* significativo (0,03) (TABELA 6).

**TABELA 6 - Subtipos moleculares nos grupos BLS e LA**

<b>SUBTIPO MOLECULAR</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n= 106)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Luminal (RH+/HER2-) – n (%)	34 (50,7%)	64 (60,4%)	<b>0,03</b>
Luminal-HER2+ (RH+/HER2+) – n (%)	17 (25,4%)	10 (9,4%)	
HER2+ puro (RH-/HER2+) – n (%)	8 (11,9%)	11 (10,4%)	
Triplo negativo (RH-/HER2-) – n (%)	8 (11,9%)	21 (19,8%)	

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar; RH: receptor hormonal.

#### 5.4 Estadiamento clínico pré QTneo

Sobre o estadiamento clínico tumoral das pacientes avaliadas, nos dois grupos analisados a maioria dos tumores apresentavam tamanho maior que 5 cm com ou sem acometimento de pele e/ou parede torácica (cT3 e cT4). No Grupo BLS, isso representou 70,1% das pacientes, enquanto no grupo LA, 77,3% (TABELA 7).

**TABELA 7 - Estadiamento clínico tumoral pré QTneo dos grupos BLS e LA**

<b>Estádio Clínico Tumoral (cT)</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n= 106)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
1 – n (%)	2 (3,0)	2 (1,9)	<b>0,70</b>
2 – n (%)	18 (26,9)	22 (20,8)	
3 – n (%)	23 (34,3)	44 (41,5)	
4 – n (%)	24 (35,8)	35 (35,8)	

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar.

Já em relação ao estadiamento clínico dos linfonodos axilares, o estadio cN1 correspondeu a 73,1% no Grupo BLS e 50% no Grupo LA, com valor *p* significativo ( $p=0,003$ ). E, conseqüentemente, 26,9% eram cN2 no grupo BLS e 50% no grupo LA.

Cabe salientar que a maioria das pacientes nos dois grupos tiveram o estadiamento clínico axilar baseado somente no exame físico, sem exame de imagem, como a US, ou biópsia (TABELA 8).

**TABELA 8 – Análise da avaliação clínica da axila através de exame físico exclusivo ou associado a ultrassonografia antes e após a QTneo**

Avaliação clínica da axila	Grupo BLS (n= 67)		Grupo LA (n= 106)	
	Pré QTneo	Pós QTneo	Pré QTneo	Pós QTneo
Exame físico – n (%)	48 (71,6)	56 (85,2)	83 (79,8)	88 (90,7)
Exame físico + US – n (%)	19 (28,4)	9 (13,8)	21 (20,2)	9 (9,3)

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar; US: ultrassonografia.

### 5.5 Avaliação da resposta clínica à QTneo

A resposta clínica completa após a terapia sistêmica neoadjuvante também foi avaliada, de forma separada, tanto na mama quanto na axila. O Grupo BLS apresentou melhores desfechos nos dois locais, 37,5 % na mama e 100% na axila e o grupo LA apresentou 15,5% de resposta clínica completa na mama e 59,8% na axila, com diferença estatisticamente significativa (valor  $p=0,001$ ). O maior percentual de resposta clínica completa na axila no Grupo BLS já era esperado.

### 5.6 Cirurgia mamária após QTneo

Em relação ao tipo de cirurgia realizada na mama, a mastectomia foi mais realizada no grupo submetido à LA, 63,2%. No grupo BLS, 61,2% das mulheres tiveram suas mamas preservadas, realizando somente a setorectomia. Esse resultado foi estatisticamente significativo (valor  $p=0,002$ ).

### 5.7 Análise de grupos isolados

#### 5.7.1 - Grupo BLS

Aproximadamente um terço das pacientes (39%, n=67) tiveram a oportunidade de serem submetidas à BLS após *downstage* axilar. De 67 pacientes, 17 não apresentaram RPC na axila ou não tiveram LS identificado sendo que 11 pacientes foram submetidas à LA e dessas, 4 apresentaram somente o LS positivo para metástase. As outras 6 pacientes não completaram a cirurgia axilar, apesar do LS comprometido.

Por se tratar de um serviço de Oncologia no SUS em que o exame de linfocintilografia nem sempre é facilmente acessível, somente 6,9% das pacientes foram submetidas à BLS pós QTneo com a dupla marcação para o LS, com tecnécio e azul patente. O restante (93,1%) realizou a cirurgia somente com um único marcador, o azul patente. A mediana foi de 3 linfonodos identificados nas pacientes submetidas à BLS (IIQ 2 – 4).

Entre as pacientes do estudo, 93,1% tiveram a marcação somente com azul patente e, em 62,1%, foram identificados no mínimo 3 LS. Analisamos possíveis fatores clínicos que julgamos que poderiam prejudicar a obtenção de pelo menos 3 LS. O estadiamento tumoral pré QTneo não apresentou diferença estatística em se conseguir 3 ou mais LS. Na avaliação, pacientes com tumor T4 apresentaram porcentagem ligeiramente maior no grupo em que pelo menos 3 LS foram encontrados (TABELA 9).

**TABELA 9 – Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o estadiamento clínico tumoral pré QTneo**

Estadiamento Tumoral Clínico	Mínimo de 3 LS		Valor <i>p</i>
	NÃO (n=28)	SIM (n=39)	
cT1 – n (%)	1 (3,6)	1 (2,6)	0,959
cT2 – n (%)	8 (28,6)	10 (25,6)	
cT3 – n (%)	10 (35,7)	13 (33,3)	
cT4 – n (%)	9 (32,1)	15 (38,5)	

Nota: LS: Linfonodo Sentinela.

Em relação ao estadiamento clínico axilar, cN1 ou cN2 pré QTneo, não houve diferença estatística comparando o braço em que no mínimo 3 LS foram retirados com o braço em que o mínimo não foi atingido. Mas 71,8% das pacientes em que 3 LS foram identificados foram estadiadas como cN1 enquanto 28,2% pertenciam aos estadiamento cN2 (TABELA 10).

**TABELA 10 – Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o estadiamento clínico axilar pré QTneo**

Estadiamento Linfonodal Clínico	Mínimo de 3 LS		Valor <i>p</i>
	NÃO (n=28)	SIM (n=39)	
cN1 – n (%)	21 (75,0)	28 (71,8)	0,700
cN2 – n (%)	7 (25,0)	11 (28,2)	

Nota: LS: Linfonodo Sentinela.

Avaliamos se o grau histológico tumoral poderia afetar a exérese dos 3 LS, entretanto, não houve diferença estatística na comparação, e nos 2 braços a maioria das pacientes apresentaram Grau II (braço não = 69,6% vs. braço sim = 58,1%), sem valor *p* significativo (valor *p* = 0,80).

Outra característica tumoral analisada foi o subtipo molecular, também sem diferença estatística, sendo a maioria perfil Luminal (TABELA 11).

**TABELA 11 - Comparação entre os grupos em que pelo menos 3 LS foram ressecados vs. menos de 3 LS foram ressecados de acordo com o subtipo tumoral**

Subtipo Tumoral	Mínimo de 3 LS		Valor <i>p</i>
	NÃO (n=28)	SIM (n=39)	
LUMINAL – n (%)	13 (46,4)	21 (53,8)	0,300
LUMINAL- HER2+ – n (%)	10 (35,7)	7 (17,9)	
HER2+ PURO – n (%)	2 (7,1)	6 (15,4)	
TRIPLA NEGATIVO – n (%)	3 (10,7)	5 (12,8)	

Nota: LS: Linfonodo Sentinela.

E, por último, verificamos se o IMC poderia interferir na identificação dos LS. A média de IMC para os dois grupos foi praticamente a mesma, 26,0 Kg/m<sup>2</sup>, e mais uma vez, não houve diferença estatística na análise (valor *p* = 0,90).

### 5.7.2 - Grupo LA

Para o grupo submetido a cirurgia radical na axila, a mediana de linfonodos ressecados foi de 9 (IIQ 6 – 13).

Outro ponto importante avaliado foi a porcentagem de pacientes que foram submetidas a cirurgia axilar radical, mas sem benefício, pois tiveram RPC na axila. Do grupo de 106 pacientes, 38,7% foram submetidas à LA e apresentaram RPC na axila, ou seja, não apresentaram nenhum linfonodo comprometido por metástase. Em segundo lugar, com 34,9%, estão as pacientes que apresentaram menor acometimento axilar, com 1 a 3 linfonodos acometidos (TABELA 12).

**TABELA 12 – Avaliação da resposta patológica axilar no grupo submetido a LA**

<b>Resposta Patológica</b>	<b>Grupo LA (n=106)</b>
RPC (pN0) - n (%)	41 (38,7)
pN1 (1 a 3 LN+) - n (%)	38 (34,9)
pN2 (3 a 9 LN+) - n (%)	21 (19,8)
pN2 (> 10 LN+) - n (%)	6 (5,7)

Nota: LA: Linfadenectomia Axilar; RPC: resposta patológica completa; LN: linfonodo

### **5.8 Avaliação de resposta patológica completa após QTneo**

Ao se considerar algum tipo de RPC, seja somente na mama, somente na axila ou em ambos os locais, 54,5% das pacientes do Grupo BLS e 45,5% do Grupo LA apresentaram algum resultado, considerando a amostra total. Chama atenção a resposta patológica na axila, considerando tanto a resposta isolada quanto associada à mama, em ambos os grupos (76,1% grupo BLS e 38,7% grupo LA). Percebe-se que a axila responde melhor à terapia neoadjuvante, mesmo considerando que a maioria das pacientes são de perfil imunohistoquímico do tipo Luminal (TABELA 13).

**TABELA 13 – Avaliação do tipo de resposta patológica após QTneo nos grupos BLS e LA**

<b>Resposta Patológica Completa</b>	<b>Grupo BLS (n= 67)</b>	<b>Grupo LA (n=106)</b>
Ausente – n (%)	12 (17,9)	60 (56,6)
Somente na mama – n (%)	4 (6,0)	5 (4,7)
Somente na axila – n (%)	30 (44,8)	28 (26,4)
Mama + axila – n (%)	21 (31,3)	13 (12,3)

Nota: BLS: Biópsia Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar.

Na TABELA 14 são apresentados os resultados da análise da associação do subtipo molecular de acordo com o tipo de RPC para as pacientes da amostragem total. Podemos perceber que, quando analisamos o subtipo molecular de acordo com a RPC Mama + Axila, vemos que os resultados são significativos (valor  $p = 0,04$ ) para o subtipo molecular Her2+, ou seja, pacientes com RPC Mama + Axila apresentaram em geral Her2+ (36,8%). Não foi identificado resultados estatisticamente significativos para as demais associações.

**TABELA 14 – Avaliação da resposta patológica completa (n=101) de acordo com o subtipo tumoral**

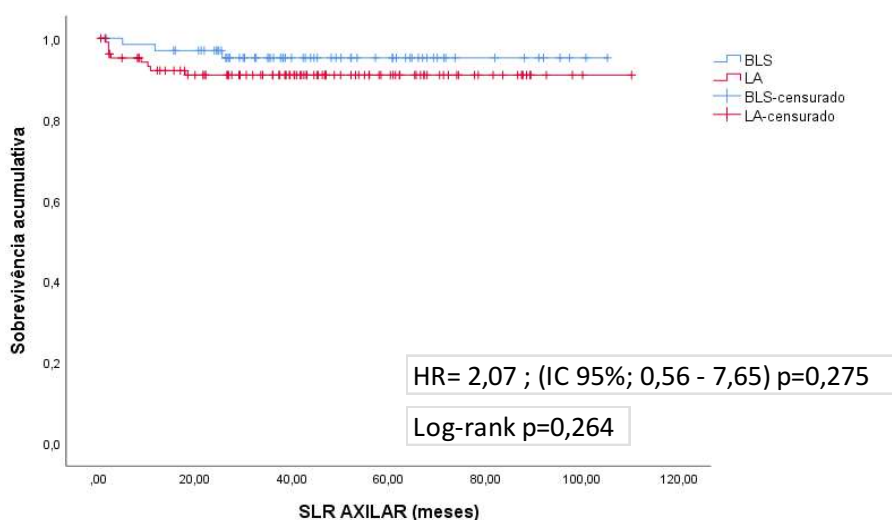
<b>Subtipo Molecular</b>	<b>Mama + Axila</b>			<b>Axila</b>			<b>Mama</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Valor p</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Valor p</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Valor p</b>
HER2+ (n=19)	7	36,8	<b>0,04</b>	4	21,1	0,197	0	0	0,591
Luminal (RH+/HER2-) (n=98)	13	13,3	0,122	31	31,6	0,625	7	7,1	0,159
Luminal-HER2+ (RH+/HER2+) (n=27)	7	25,9	1	14	51,9	0,673	1	3,7	0,679
Triplo negativo (n=29)	7	24,1	0,662	9	31,0	0,887	1	3,4	1
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>19,7</b>	<b>0,057</b>	<b>58</b>	<b>33,5</b>	<b>0,131</b>	<b>9</b>	<b>5,2</b>	<b>0,824</b>

Nota: RH: receptor hormonal; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

### 5.9- Desfecho clínico: grupos BLS vs. LA

Apesar da cirurgia axilar radical no Grupo LA, o número de recidiva tumoral na axila foi baixo e sem significância estatística ao se comparar com o grupo que fez somente BLS (LA=9 vs. BLS=3, valor  $p=0,30$ ). Nota-se também que tanto metástase à distância quanto o óbito específico pelo câncer de mama apresentaram taxas mais elevadas e com significância estatística no grupo submetido à LA (metástase: 49 vs. 17, valor  $p = 0,005$ ; óbito específico: 40 vs. 9, valor  $p < 0,001$ )

Em 5 anos, as taxas de SLRA foram de 95,2% no grupo BLS e 90,9% no grupo LA e o tempo médio para desenvolvimento da RA foi de 101 meses para os dois grupos, sem significância estatística (HR = 2,07; 95% IC = 0,56 - 7,6; valor  $p = 0,275$ ), de acordo com a FIGURA 3 abaixo.

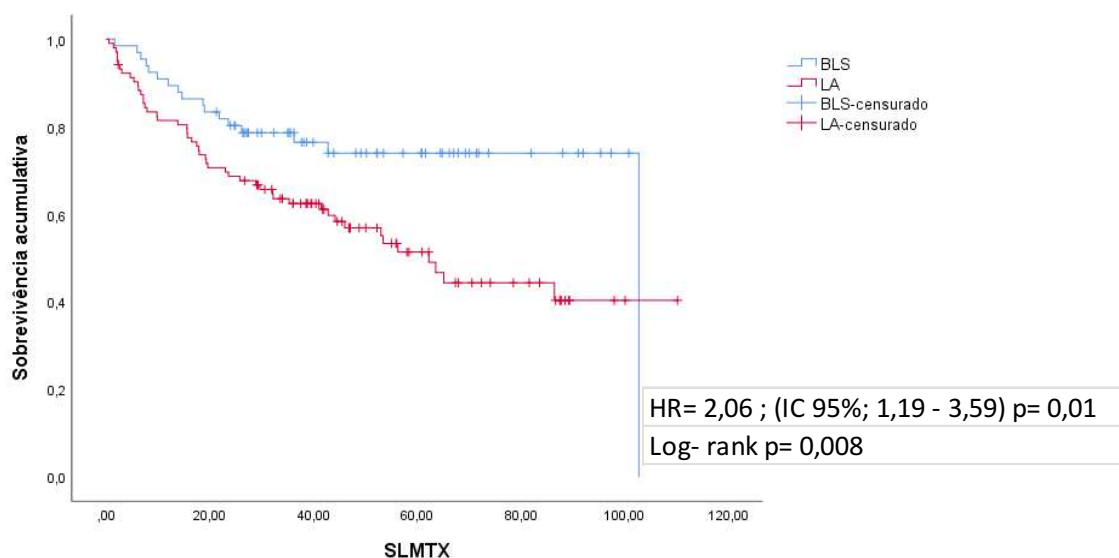


**FIGURA 4 - Curvas de Kaplan-Meier para recidiva axilar de acordo com a cirurgia axilar**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar



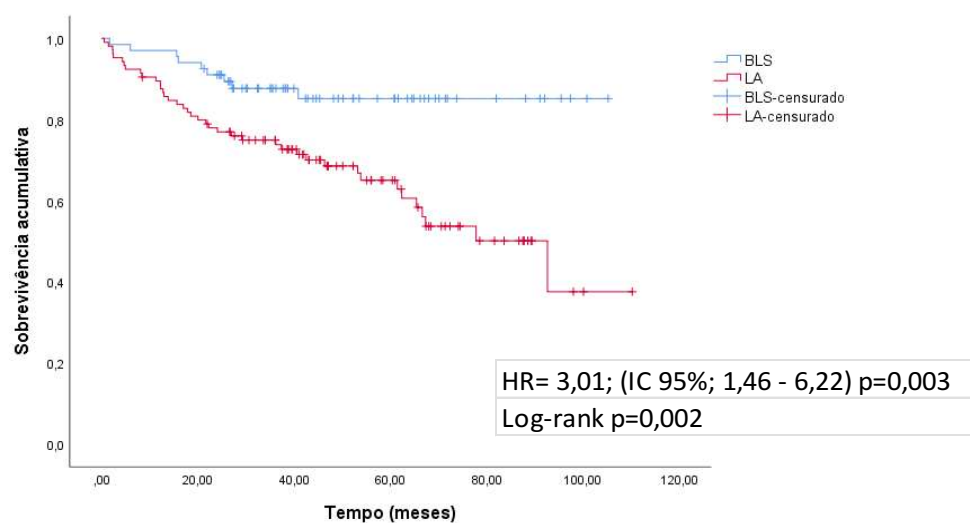
As taxas de SLDD em 3 anos foram de 74,0% no grupo BLS e 67,0% no grupo LA, e em 5 anos foi de 74,0% e 59,0%, respectivamente. Os tempos médios para desenvolvimento de metástase à distância foram de 81 meses para quem fez BLS e 63 meses para LA (HR = 2,06; 95% IC = 1,19 – 3,59; valor  $p = 0,01$ ) (FIGURA 4).



**FIGURA 5 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástase à distância de acordo com a cirurgia axilar**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

O óbito foi atribuído ao carcinoma mamário em 92,5% de todos os casos. Ao avaliar a SG, pacientes submetidas à BLS apresentaram melhor desfecho em comparação ao grupo LA, tanto em 3 anos (85% vs. 75%) quanto em 5 anos (85% vs. 68%). E o tempo médio até a ocorrência do óbito foi de 93 meses para o Grupo BLS e 71 meses para o grupo LA, com diferença estatística (HR = 3,01; 95% IC = 1,64 – 6,22; valor  $p = 0,003$ ) (FIGURA 5).



**FIGURA 6 - Curvas de Kaplan-Meier para taxa de sobrevida global de acordo com a cirurgia axilar**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

### 5.10- Comparação entre as pacientes que tiveram resposta clínica axilar completa pós QTneo (ycN0) e que foram submetidas à BLS vs. LA.

Observamos que dentro do Grupo LA, 54 pacientes (51%) foram estadiadas como ycN0, ou seja, tiveram resposta clínica axilar completa após QTneo e poderiam ter sido submetidas à BLS. Entretanto, elas foram submetidas à cirurgia axilar radical.

Comparamos esse subgrupo com as 56 pacientes do grupo BLS, que não realizaram LA após cirurgia de sentinela. Cabe salientar que dentro desse grupo, 6 pacientes apresentaram LS positivo e mesmo assim não foram submetidas à LA. O motivo para não complementar a cirurgia axilar não foi conhecido. Dessas, nenhuma apresentou recidiva mamária ou axilar, 3 apresentaram metástase à distância (óssea: 2; pulmonar: 1) e 1 faleceu devido ao carcinoma mamário.

Analisamos as características anatomopatológicas em busca de alguma diferença em relação à amostra total, entretanto todos os resultados foram muito semelhantes.

De acordo com os resultados apresentados na TABELA 15, notou-se associação estatisticamente significativa do HER2 (valor  $p = 0,020$ ) e do pT (valor  $p = 0,001$ ) com o tipo de cirurgia axilar. As pacientes que foram submetidas ao procedimento LA, em geral apresentaram subtipo tumoral HER2- (79,63%). Enquanto, pacientes com HER2+ foram submetidas ao procedimento BLS (42,86%). Sobre o pT, observamos que para estadiamentos mais altos (pT3 e pT4), 27,7% foram submetidas à LA, sendo que somente 3,6% foi submetida

à BLS. Mas, vale ressaltar que, no geral, a maioria das pacientes apresentaram pT em níveis mais baixos (pT0, pT1 e pT2), ou seja, com melhor resposta à QTneo. Observa-se também resultados estatisticamente significativos para as variáveis cN pré QTneo (valor  $p = 0,021$ ) e pN (valor  $p = 0,000$ ).

Por último, a quantidade de LN ressecados também foi avaliada em ambos os subgrupos. Uma mediana de 3 LS foi encontrada (IIQ 2 – 4). O subgrupo LA apresentou uma mediana um pouco inferior em relação a amostra total, 8 vs. 9 LN ressecados (IIQ 5 – 12).

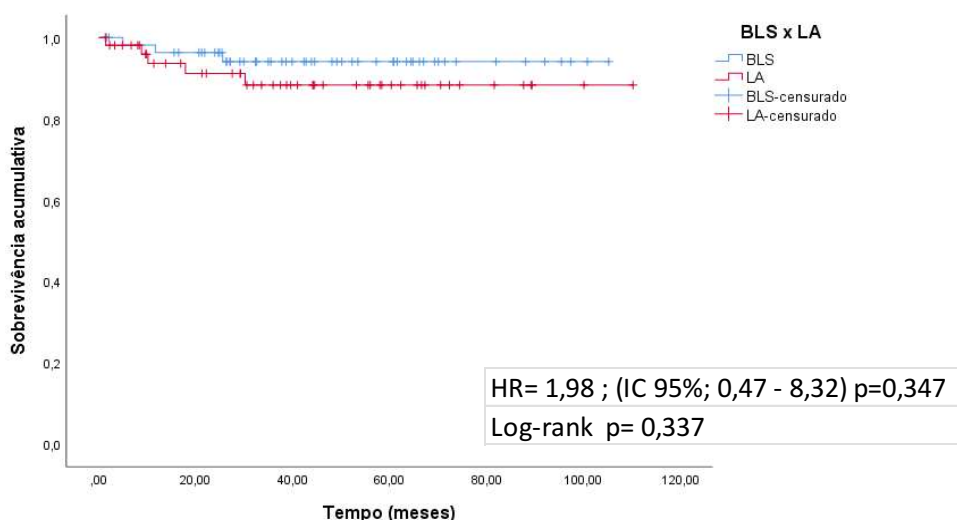
**TABELA 15 – Associação das características das pacientes de acordo com o tipo de cirurgia axilar**

Variáveis	BLS		LA		Valor $p$	
	N	%	N	%		
cT pré QTneo	1 e 2	16	28,6	7	12,9	0,307
	3 e 4	40	71,4	47	87,1	
pT	0, 1 e 2	54	96,4	39	72,3	<b>0,001</b>
	3 e 4	2	3,6	15	27,7	
cN pré QTneo	1	41	73,3	27	50,0	<b>0,021</b>
	2	15	26,7	27	50,0	
pN	0	50	89,3	26	48,1	<b>0,000</b>
	1	6	10,7	17	31,5	
	2	0	0,0	11	20,4	
RE+	Não	14	25,0	16	29,6	0,741
	Sim	42	75,0	38	70,4	
RP+	Não	23	41,1	25	46,3	0,719
	Sim	33	58,9	29	53,7	
HER2 +	Não	32	57,1	43	79,6	<b>0,020</b>
	Sim	24	42,9	11	20,4	
Triplo Negativo	Não	49	87,5	44	81,5	0,542
	Sim	7	12,5	10	18,5	

Nota: BLS: biopsia de linfonodo sentinela; LA: linfadectomia axilar cT: estadiamento clínico tumoral; QTneo: quimioterapia neoadjuvante; pT: estadiamento patológico tumoral; cN: estadiamento clínico axilar; pN: estadiamento patológico axilar RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

### 5.11 - Desfecho clínico: subgrupos BLS vs. LA

Avaliamos os desfechos clínicos (SG, SLVD e SLRA) também para esse subgrupo selecionado de pacientes que tiveram resposta clínica completa na axila (ycN0) após a terapia neoadjuvante.

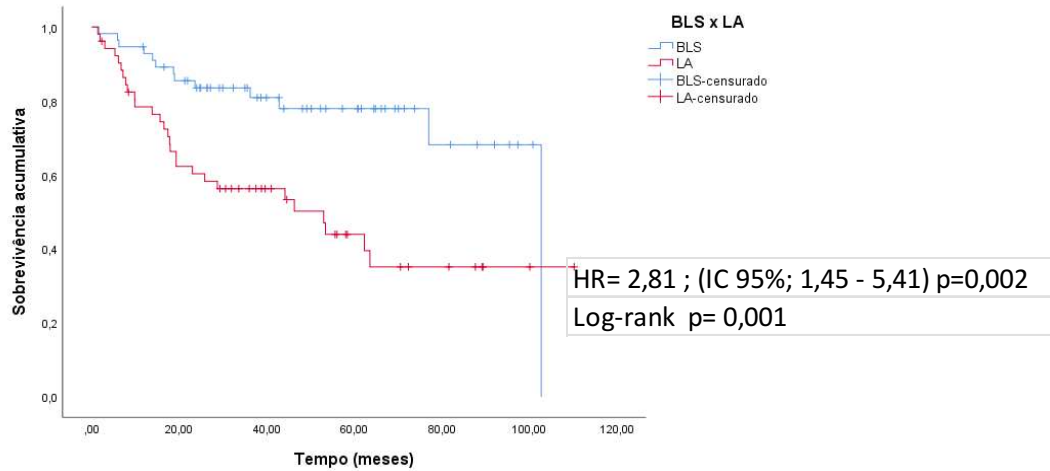


**FIGURA 7 - Curvas de Kaplan-Meier para recidiva axilar de acordo com a cirurgia axilar**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

O número de pacientes que tiveram recidiva axilar foi baixo, sendo 3 pacientes no subgrupo BLS e 5 no subgrupo LA. A média de tempo para RA nos dois subgrupos foi de 101 meses, sem diferença estatística (HR = 1,98; IC 95% = 0,47 – 8,32; valor  $p = 0,347$ ) (FIGURA 6).

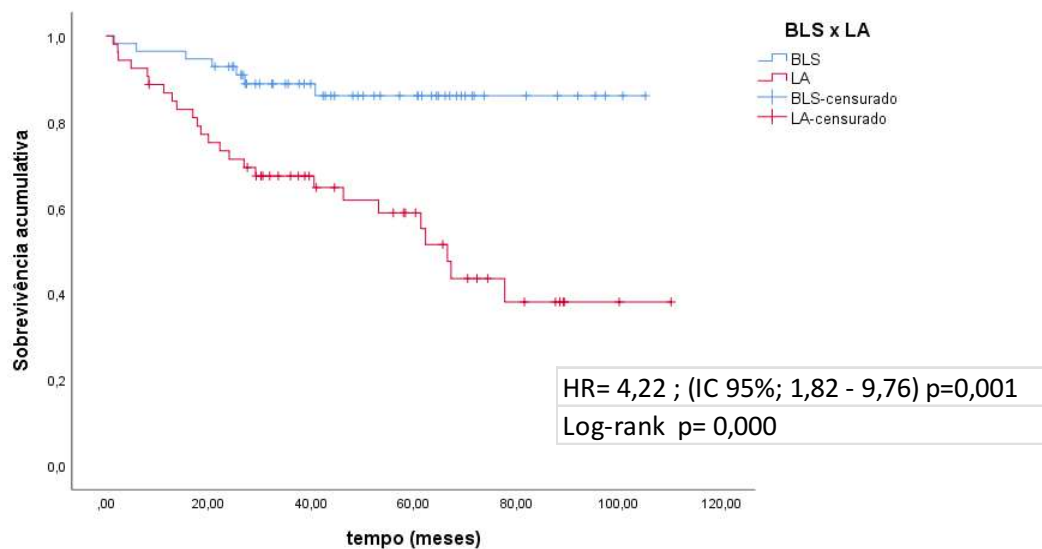
Em relação à SLDD e à SG, o subgrupo submetido à LA apresentou piores resultados, com significância estatística. Ou seja, o estudo demonstra que não foi a radicalidade da cirurgia axilar, ou a possibilidade de ter ficado doença na axila ao se realizar BLS, que determinou o desfecho clínico dessas pacientes. Em 3 anos, as taxas de SLDD foram de 78% no subgrupo BLS e 50% no subgrupo LA. Já em 5 anos, as taxas foram de 78% e 44%, respectivamente. Na análise geral houve diferença estatística na comparação de SLDD nos grupos (HR = 2,81; IC 95% = 1,45 – 5,41; valor  $p = 0,002$ ) (FIGURA 7).



**FIGURA 8 - Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença a distância de acordo com a cirurgia axilar nos subgrupos**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

Ao avaliar a SG, em 3 anos, as taxas de sobrevida foram de 89% no subgrupo BLS e 67% no subgrupo LA. E, em 5 anos, as taxas foram de 86% e 59%, respectivamente. Assim também na análise geral houve diferença estatística na comparação de SG nos grupos (HR = 4,22; 95% IC = 1,82 – 9,76; valor  $p = 0,001$ ) (FIGURA 8).



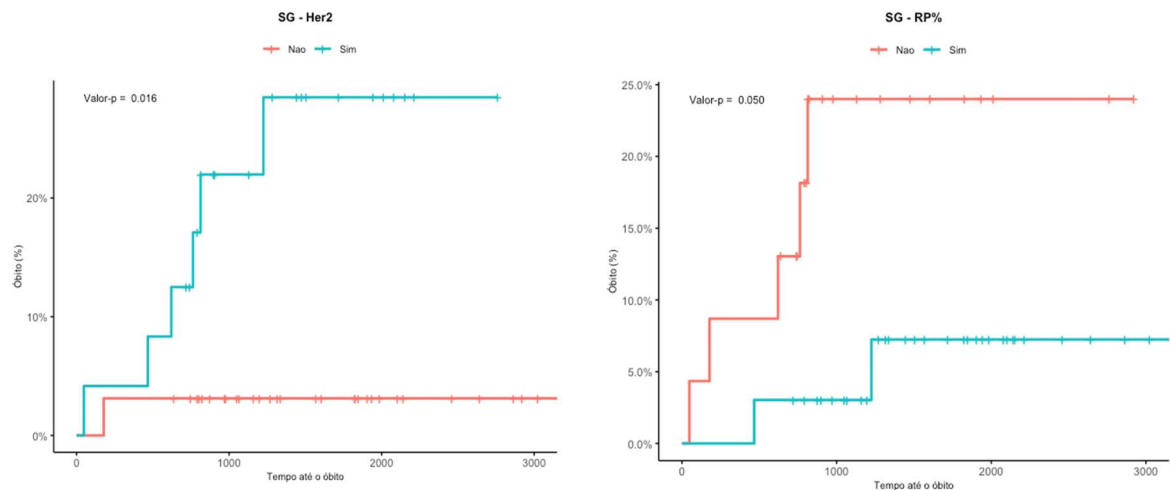
**FIGURA 9 - Curvas de Kaplan-Meier para taxa de sobrevida global de acordo com a cirurgia axilar**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

### 5.12- Fatores associados à SG e à SLDD – análise de subgrupo

Após análise dos desfechos clínicos (SG e SLDD) mostrarem-se muito desfavorável para o subgrupo submetido à LA, procuramos identificar quais fatores anatomopatológicos que poderiam contribuir para um maior ou menor tempo de sobrevida global e tempo de sobrevida livre de metástase.

De acordo com a TABELA 16 e a FIGURA 9, pacientes submetidas à BLS com subtipo HER2+ apresentaram um menor tempo de SG (valor  $p = 0,016$ ), assim como as pacientes que apresentaram RP negativo (valor  $p = 0,050$ ). Para o tempo até a metástase não foram observados indicadores significativos.

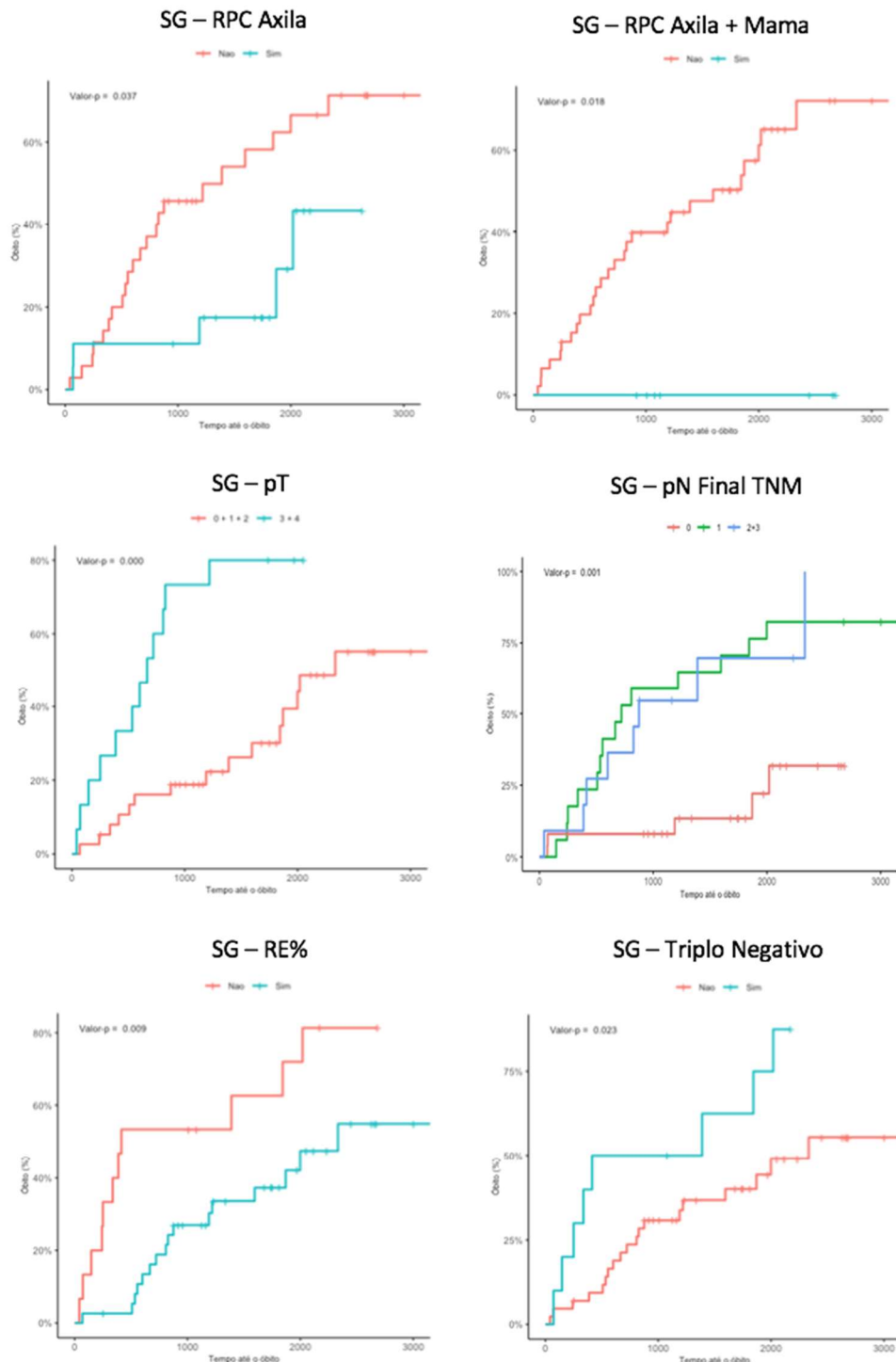


**FIGURA 10 - Curva dos fatores associados à sobrevida global das pacientes submetidas à BLS**

Nota: SG: sobrevida global; RP%: porcentagem positividade receptor progesterona.

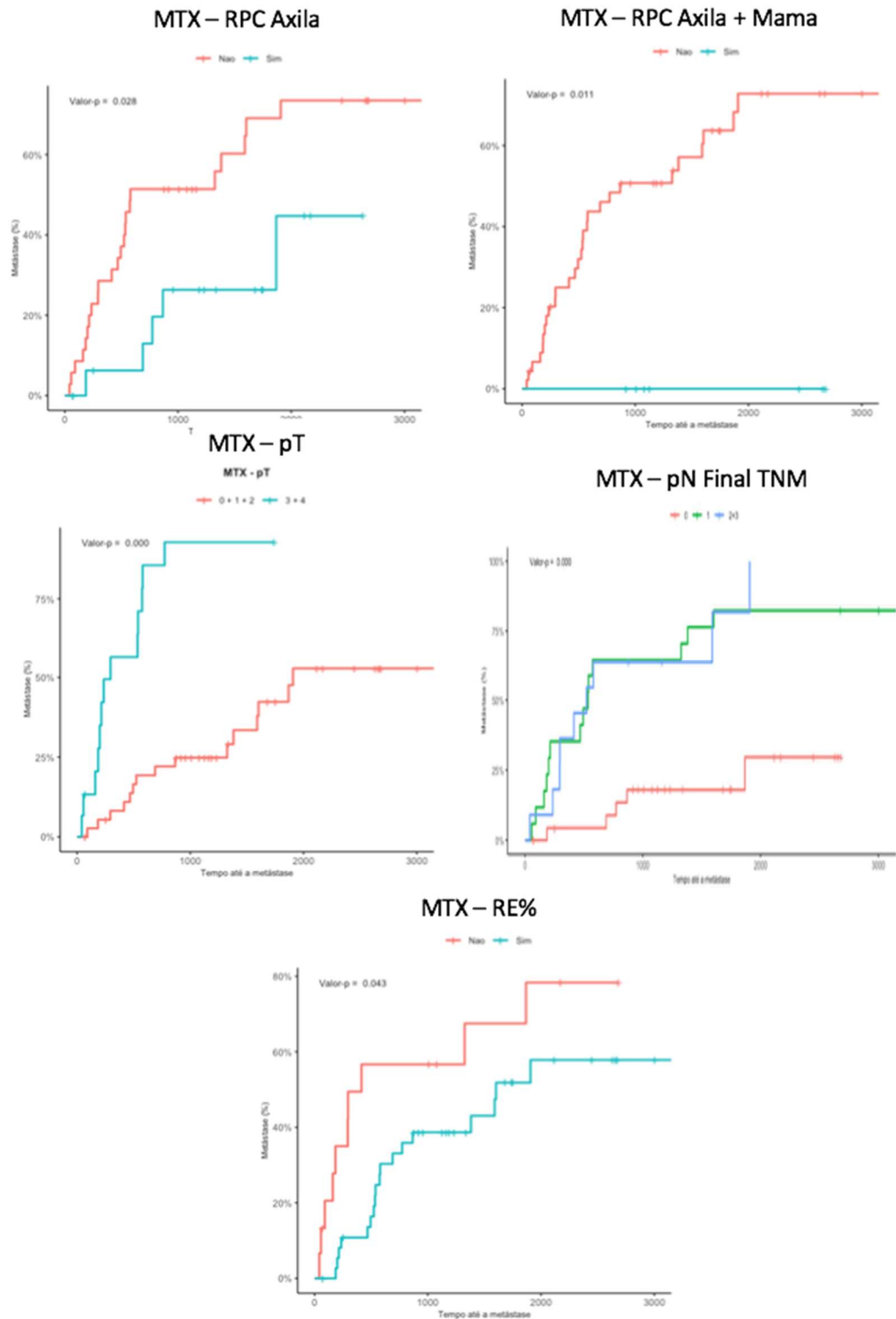
Para as pacientes que foram submetidas à LA, a RPC somente na axila e a RPC na mama + axila foram fatores que contribuíram para um tempo maior de SG e aparecimento de metástase, com valor  $p$  significativo, mostrado na TABELA 16 e FIGURAS 10 e 11. Outras características como o estadiamento pT (pT0,pT1,pT2) (valor  $p = 0,000$ ), pN0 (valor  $p = 0,000$ ) e RE positivo (valor  $p = 0,043$ ) são fatores que também podem contribuir para o aumento do tempo até óbito e metástase. O subtipo triplo negativo aparece como um fator com significância estatística para redução de SG no subgrupo LA (valor  $p = 0,023$ ) e isso pode ser explicado pelo fato de que

esse subtipo tumoral apresenta pior prognóstico e foi um pouco maior no subgrupo submetido a linfadenectomia (TABELA 16) (FIGURAS 10 e 11).



**FIGURA 11 - Curvas dos fatores associados à sobrevida global das pacientes submetidas à LA**

Nota: A) RPC somente em axila B) RPC mama + axila C) Estadiamento patológico tumoral (pT) D) Estadiamento patológico axilar E) Receptor de estrogênio F) Subtipo tumoral triplo negativo. Nota: RPC= resposta patológica completa.



**FIGURA 12 - Curva dos fatores associados à sobrevida livre de doença a distância das pacientes submetidas à LA**

Nota: A) RPC somente em axila B) RPC mama + axila C) Estadiamento patológico tumoral (pT) D) Estadiamento patológico axilar E) Receptor de estrogênio



**Tabela 16 - Fatores anatomopatológicos associados aos tempos de sobrevida global e sobrevida livre de metástase de acordo com o tipo de cirurgia axilar**

Variáveis	BLS*		LA*	
	Sobrevida Global	Metástase	Sobrevida Global	Metástase
RPC Mama	0,696	0,100	0,247	0,242
RPC Axila	0,291	0,907	<b>0,037</b>	<b>0,028</b>
RPC Mama + Axila	0,209	0,349	<b>0,018</b>	<b>0,011</b>
cT pré QTneo	0,626	0,378	0,077	0,066
pT	0,576	0,458	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
cN pré QTneo	0,907	0,894	0,385	0,367
pN	-	-	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
RE	0,735	0,359	<b>0,009</b>	<b>0,043</b>
RP	<b>0,05</b>	0,101	0,083	0,060
Her2	<b>0,016</b>	0,228	0,292	0,678
Triplo Negativo	0,342	0,742	<b>0,023</b>	0,079

Nota: BLS: biopsia de linfonodo sentinela; LA: linfadenectomia axilar; RPC: resposta patológica completa; cT: estadiamento clínico tumoral; QTneo: quimioterapia neoadjuvante; pT: estadiamento patológico tumoral; cN: estadiamento clínico axilar; pN: estadiamento patológico axilar; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano. \* valor *p*.

A partir de análise univariada selecionamos as variáveis amamentação, histologia da biopsia, pT, RE, RP, subtipo triplo negativo, cT pré QTneo e pN, para a análise multivariada por apresentarem valor *p* inferior a 0,15, ou seja, fatores que poderiam influenciar no óbito (TABELA 17).

**TABELA 17: Análise univariada dos fatores que podem interferir no óbito das pacientes submetidas à BLS ou à LA após QTneo**

Variáveis		Óbito de pacientes no tempo em meses (% acumulado)									Valor <i>p</i>
		1	2	3-6	7-10	11-18	19-24	25-36	37-42	43+	
Comorbidades	Não	2,00%	4,00%	4,00%	4,00%	12,00%	18,00%	24,00%	26,00%	32,00%	0,758
	Sim	0,00%	3,30%	6,70%	10,00%	13,30%	16,70%	20,00%	23,30%	30,00%	
Tabagismo	Não	1,40%	4,20%	5,60%	8,50%	14,10%	15,50%	21,10%	23,90%	28,20%	0,519
	Sim	0,00%	3,10%	6,30%	6,30%	12,50%	25,00%	28,10%	31,30%	37,50%	
Alcoolismo	Não	1,20%	3,70%	6,20%	8,60%	13,60%	16,00%	19,80%	23,50%	29,60%	0,328
	Sim	0,00%	4,30%	4,30%	4,30%	13,00%	26,10%	34,80%	34,80%	39,10%	
Gestação	Não	5,90%	17,60%	17,60%	17,60%	29,40%	29,40%	35,30%	35,30%	41,20%	0,424
	Sim	0,00%	1,10%	3,30%	5,60%	8,90%	14,40%	18,90%	22,20%	28,90%	
Amamentação	Não	5,60%	16,70%	16,70%	22,20%	27,80%	27,80%	33,30%	33,30%	33,30%	0,01
	Sim	0,00%	0,00%	3,20%	4,80%	6,50%	9,70%	12,90%	12,90%	21,00%	
Histologia Biopsia	Ductal	0,00%	3,20%	5,30%	6,40%	9,60%	13,80%	18,10%	20,20%	27,70%	0,111
	Lobular	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	16,70%	33,30%	33,30%	
HER2 +	Não	0,00%	1,30%	4,00%	5,30%	10,70%	16,00%	17,30%	20,00%	29,30%	0,345
	Sim	2,90%	8,60%	8,60%	11,40%	17,10%	20,00%	31,40%	34,30%	34,30%	
pT	0 + 1 + 2	0,00%	2,20%	3,20%	4,30%	8,60%	10,80%	14,00%	16,10%	23,70%	0
	3 + 4	5,90%	11,80%	17,60%	23,50%	35,30%	52,90%	64,70%	70,60%	70,60%	
RE +	Não	3,30%	6,70%	10,00%	16,70%	26,70%	30,00%	33,30%	33,30%	43,30%	0,012
	Sim	0,00%	2,50%	3,80%	3,80%	7,50%	12,50%	17,50%	21,30%	26,30%	
RP +	Não	2,10%	6,30%	10,40%	14,60%	20,80%	25,00%	35,40%	35,40%	41,70%	0,007
	Sim	0,00%	1,60%	1,60%	1,60%	6,50%	11,30%	11,30%	16,10%	22,60%	
Triplo Negativo	Não	1,10%	3,20%	4,30%	5,40%	9,70%	15,10%	20,40%	23,70%	28,00%	0,039
	Sim	0,00%	5,90%	11,80%	17,60%	29,40%	29,40%	29,40%	29,40%	47,10%	
cN pré QTneo	Não	1,50%	4,40%	4,40%	5,90%	8,80%	13,20%	17,60%	19,10%	26,50%	0,179
	Sim	0,00%	2,40%	7,10%	9,50%	19,00%	23,80%	28,60%	33,30%	38,10%	
cT pré QTneo	1 + 2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	4,30%	4,30%	8,70%	0,021
	3 + 4	1,10%	4,60%	6,90%	9,20%	16,10%	21,80%	26,40%	29,90%	36,80%	
pN	0	0,00%	3,90%	5,30%	5,30%	6,60%	6,60%	9,20%	11,80%	14,50%	0
	1	0,00%	0,00%	4,30%	13,00%	26,10%	43,50%	47,80%	52,20%	65,20%	
	2	9,10%	9,10%	9,10%	9,10%	27,30%	36,40%	54,50%	54,50%	72,70%	

Nota: cT pré QTneo: estadiamento clínico tumoral pré quimioterapia neoadjuvante; pT:

estadiamento patológico tumoral; cN pré QTneo: estadiamento clínico axilar pré quimioterapia

neoadjuvante; pN: estadiamento patológico axilar; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de

progesterona; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano;

A análise multivariada dos fatores anatomopatológicos que poderiam influenciar a sobrevida dessas pacientes mostra que o estadiamento patológico tumoral (pT) pode ser um fator de risco para prever a ocorrência de óbito, pois o valor *p* foi significativo (valor *p* <0,001) (TABELA 18). Assim, o risco de óbito em pacientes que apresentaram estadiamentos pT3 ou pT4 foi 3,92 vezes mais alto do que em pacientes que apresentaram melhor resposta na mama

à QTneo (pT0, pT1 ou pT2). Outros fatores estatisticamente significativos para influência do óbito das pacientes foram HER2+ (valor  $p$  **0,035**) e pN sem resposta patológica completa (valor  $p < 0,001$ ).

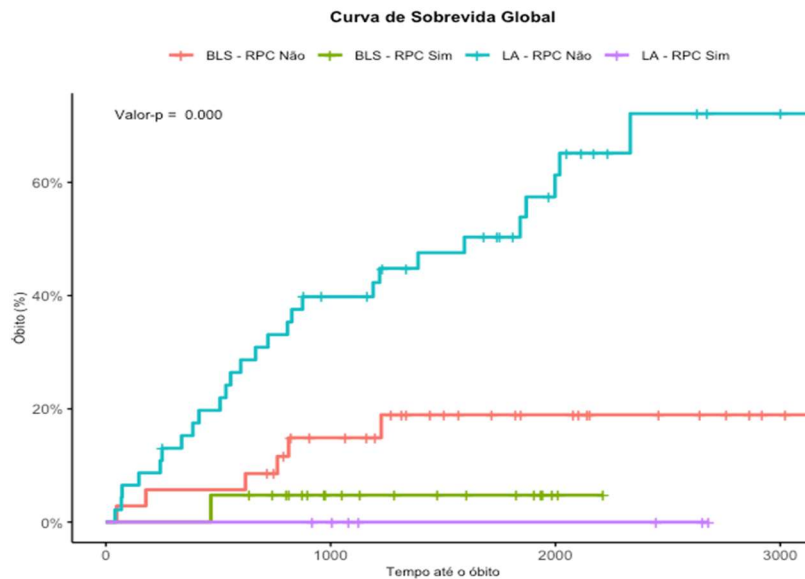
**TABELA 18- Análise multivariada dos fatores relacionados ao óbito das pacientes submetidas a cirurgia axilar após QTneo**

Variáveis	$\beta$	S.E. ( $\beta$ )	H.R.	50% CI	Valor $p$
<b>cT pré QTneo</b>					
1 e 2	-	-	1,00		-
3	1,5353	0,8197	4,64	0,93 – 23,15	0,061
4	0,7578	0,8387	2,13	0,41 – 11,04	0,366
<b>pT</b>					
0,1 e 2	-	-	1,00		-
3 e 4	1,3657	0,5293	3,92	1,39 – 11,06	<b>0,01</b>
<b>cN pré QTneo</b>					
1	-0,1337	0,4411	0,87	0,37 – 2,08	0,762
2	-	-	1,00		-
<b>pN</b>					
0	-	-	1,00		-
1	1,7233	0,4897	5,6	2,15 – 14,63	<b>&lt;0,001</b>
2	2,0705	0,5988	7,93	2,45 – 25,64	<b>0,001</b>
<b>Receptor Estrógeno (RE)</b>					
Negativo	-	-	1,00		-
Positivo	-0,4903	0,6643	0,61	0,17 – 2,25	0,46
<b>Receptor Progesterona (RP)</b>					
Negativo	-	-	1,00		-
Positivo	0,1304	0,5774	1,14	0,37 – 3,53	0,821
<b>HER2</b>					
Negativo	-	-	1,00		-
Positivo	1,3147	0,6226	3,72	1,10 – 12,62	<b>0,035</b>
<b>Triplo Negativo</b>					
Não	-	-	1,00		-
Sim	0,8822	0,8811	2,42	0,43 – 13,59	0,317

Nota: HR: Hazard ratio; cT: estadiamento clínico tumoral; QTneo: quimioterapia neoadjuvante; pT: estadiamento patológico tumoral; cN: estadiamento clínico axilar; pN: estadiamento patológico axilar; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

### 5.13 - Avaliação de fatores relacionados à RPC na análise de subgrupo

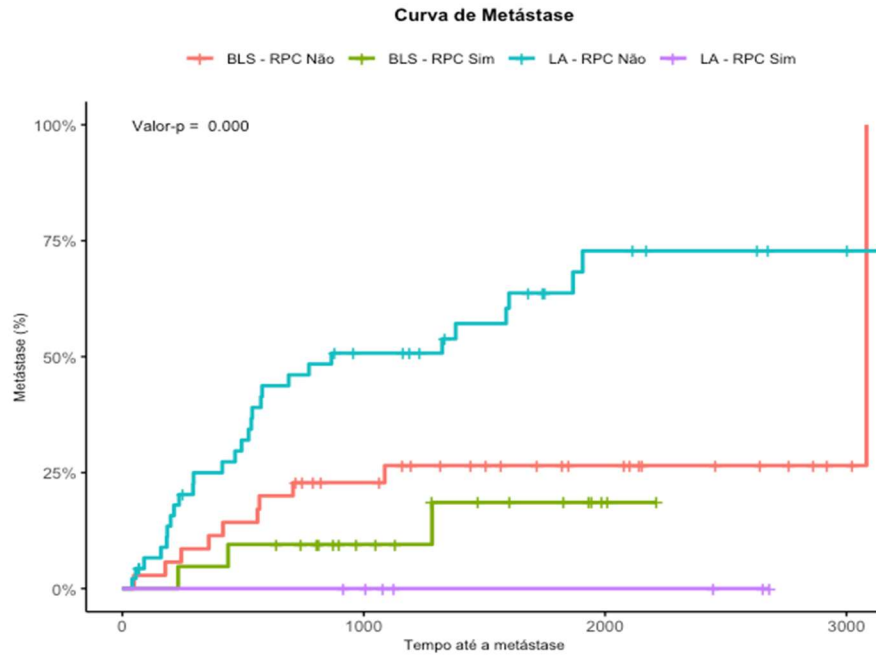
A RPC é importante fator prognóstico para pacientes com CMLA submetidas à QTneo. Assim, a FIGURA 12 apresenta as curvas de acordo com o tipo de cirurgia axilar e a RPC das pacientes até o óbito. Houve diferença significativa entre as curvas de RPC/cirurgia axilar com relação ao óbito (valor  $p = 0,000$ ), sendo que as pacientes que fizeram LA e não tiveram RPC apresentaram maior taxa de óbito quando comparadas às pacientes das demais curvas.



**FIGURA 13 - Curvas de sobrevida global de acordo com o tipo de procedimento axilar e resposta patológica no subgrupo**

Nota: BLS = biópsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

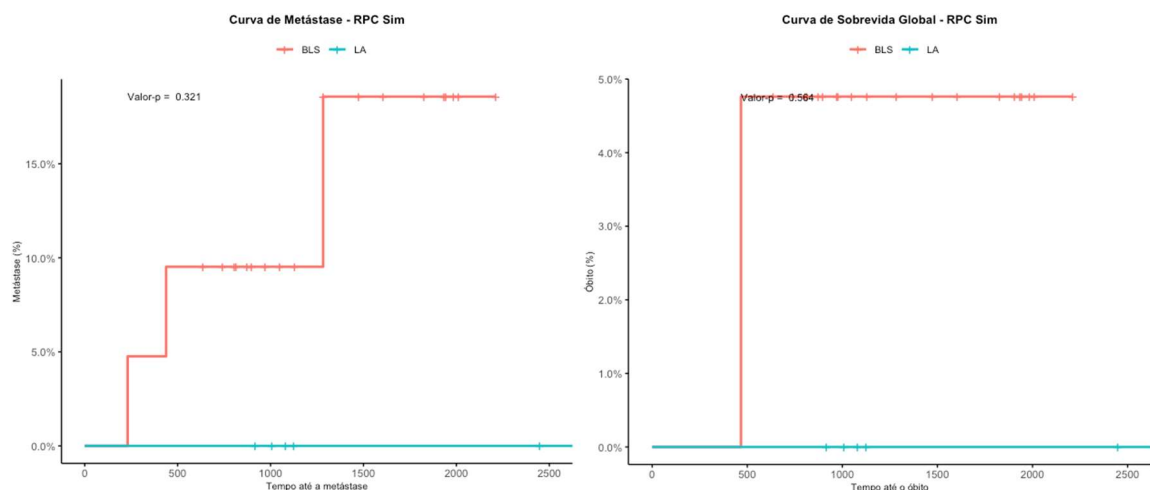
A FIGURA 13 apresenta as curvas de acordo com o tipo de cirurgia axilar e RPC das pacientes até metástase. Houve diferença significativa entre as curvas sendo que as pacientes que fizeram LA e não tiveram RPC também apresentaram maior taxa de metástase quando comparadas às pacientes das demais curvas (valor  $p = 0,000$ ).



**FIGURA 14 - Curvas de Metástase de acordo com o tipo de procedimento e resposta patológica no subgrupo**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela; LA = linfadenectomia axilar; RPC = resposta patológica completa

Considerando apenas as pacientes que tiveram RPC na comparação das cirurgias axilares, BLS e LA, observamos que não foram identificadas evidências estatísticas significativas para SG (valor  $p = 0,564$ ) e metástase (valor  $p = 0,321$ ) mesmo o grupo BLS apresentando maior número de óbito e doença à distância (FIGURA 14).



**FIGURA 15 - Curvas de metástase e sobrevida global de acordo com o tipo de cirurgia axilar e RPC no subgrupo**

Nota: BLS = biopsia de linfonodo sentinela ; LA = linfadenectomia axilar

De acordo com a TABELA 19, em análise univariada, alguns fatores parecem influenciar na RPC das pacientes.

**TABELA 19: Análise univariada de fatores de acordo com a RPC**

Variáveis	RPC Não		RPC Sim		P-Valor	
	N	%	N	%		
Idade	Até 30 anos	2	50,00%	2	50,00%	0,918
	De 31 a 40 anos	12	70,59%	5	29,41%	
	De 41 a 50 anos	20	74,07%	7	25,93%	
	De 51 a 60 anos	22	75,86%	7	24,14%	
	De 61 a 70 anos	12	75,00%	4	25,00%	
	Mais de 71 anos	13	76,47%	4	23,53%	
IMC	<18,5	2	100,00%	0	0,00%	0,978
	18,5 - 24,9	30	71,43%	12	28,57%	
	25 - 29,9	25	71,43%	10	28,57%	
	30 - 34,9	10	71,43%	4	28,57%	
	35 - 39,9	4	80,00%	1	20,00%	
	40	10	83,33%	2	16,67%	
Comorbidades	Não	36	72,00%	14	28,00%	0,890
	Sim	45	75,00%	15	25,00%	
Tabagismo	NI	5	71,43%	2	28,57%	0,264
	Não	49	69,01%	22	30,99%	
	Sim	27	84,38%	5	15,63%	
Alcoolismo	NI	4	66,67%	2	33,33%	0,066
	Não	56	69,14%	25	30,86%	
	Sim	21	91,30%	2	8,70%	
Gestação	NI	3	100,00%	0	0,00%	0,804
	Não	13	76,47%	4	23,53%	
	Sim	65	72,22%	25	27,78%	
Amamentação	NI	26	86,67%	4	13,33%	0,157
	Não	12	66,67%	6	33,33%	
	Sim	43	69,35%	19	30,65%	
Subtipo Molecular	Luminal (RH+/HER2-)	7	53,85%	6	46,15%	0,156
	Luminal-HER2+ (RH+/HER2+)	48	81,36%	11	18,64%	
	HER2+ puro (RH-/HER2+)	14	66,67%	7	33,33%	
	Triplo negativo (HR-/HER2-)	12	70,59%	5	29,41%	

pT	0 + 1 + 2	64	68,82%	29	31,18%	0,005
	3 + 4	17	100,00%	0	0,00%	
HER2 +	Não	60	80,00%	15	20,00%	0,047
	Sim	21	60,00%	14	40,00%	
RE	Não	19	63,33%	11	36,67%	0,208
	Sim	62	77,50%	18	22,50%	
RP	Não	29	60,42%	19	39,58%	0,108
	Sim	52	83,87%	10	16,13%	
Triplo Negativo	Não	69	74,19%	24	25,81%	0,769
	Sim	12	70,59%	5	29,41%	
cN Pré Qtneo	Não	33	78,60%	9	21,40%	0,484
	Sim	48	70,60%	20	29,40%	
cT Pré Qtneo	1+2	17	73,90%	6	26,10%	0,984
	3	32	72,70%	12	27,30%	
	4	32	74,40%	12	25,60%	
pN	0	47	61,80%	29	38,20%	0,000
	1	23	100,00%	0	0,00%	
	2 + 3	11	100,00%	0	0,00%	

Nota: cT pré Qtneo: estadiamento clínico tumoral pré quimioterapia neoadjuvante; pT: estadiamento patológico tumoral; cN pré Qtneo: estadiamento clínico axilar pré quimioterapia neoadjuvante; pN: estadiamento patológico axilar; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IMC: índice de massa corpórea; NI: não informado.

Em análise multivariada, pela TABELA 20 pode-se verificar que o RP apresentou resultados significativos (valor  $p < 0,011$ ), ou seja, é um fator relacionado a ocorrência de RPC das pacientes. Assim, as chances de RPC em pacientes com RP positivo foram 0,87 (valor  $p = 0,009$ ; IC = 0,03 – 0,56) vezes menores do que as chances em pacientes RP negativo. Já os demais não apresentaram indícios estatísticos para afirmar que possuem influência. A FIGURA 15 representa a análise multivariada em *forest plot*.

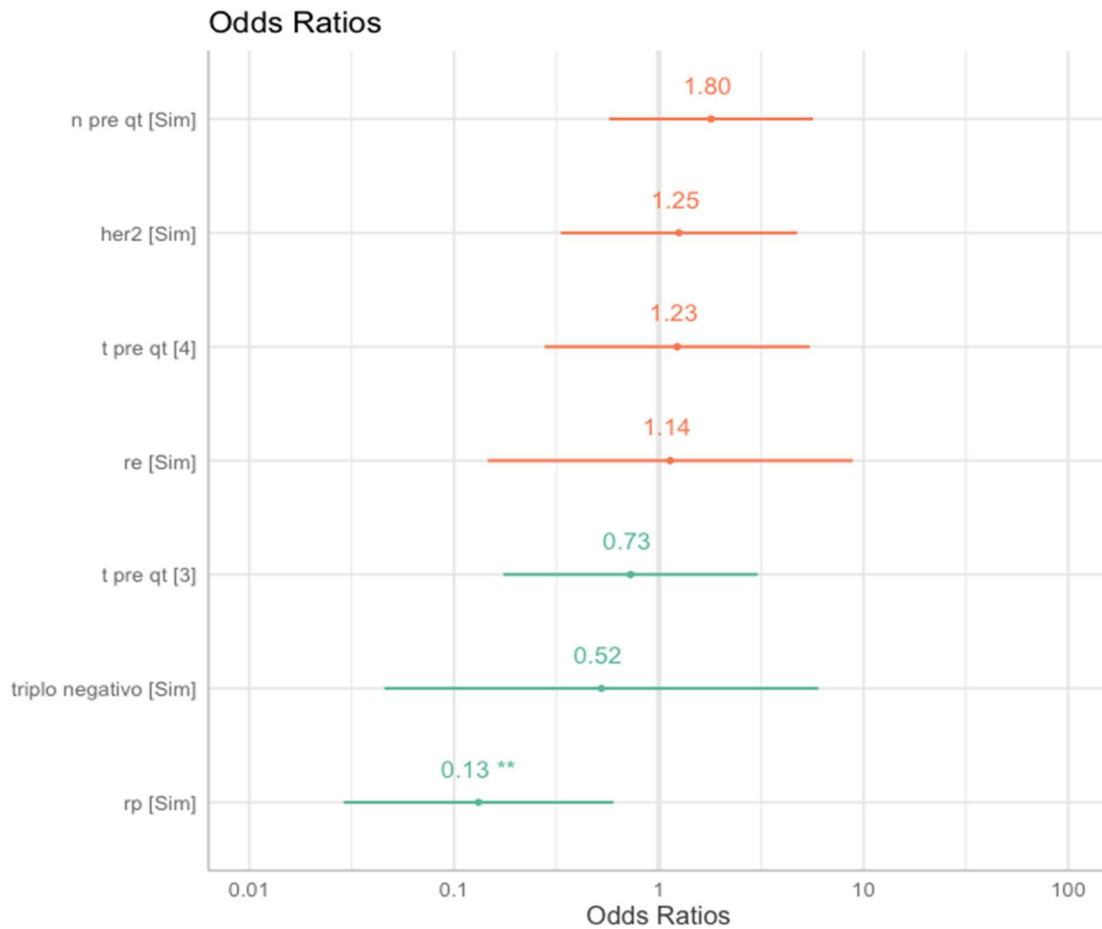
**TABELA 20 - Análise multivariada de fatores relacionados à RPC**

Variáveis	$\beta$	S.E. ( $\beta$ )	O.R.	CI	Valor p
(Constante)	0,297	1,139	1,35	0,15 – 13,69	0,794
<b>cT pré QTneo</b>					
1 e 2	-	-	1	-	-
3	-0,318	0,73	0,73	0,17 – 3,07	0,663
4	0,207	0,761	1,23	0,27 – 5,62	0,785
<b>pT</b>					
0,1 e 2	-	-	1	-	-
3 e 4	-18,047	Inf.	0	0,00 – Inf.	0,993
<b>cN pré QTneo</b>					
1	0,587	0,585	1,8	0,59 – 5,99	0,315
2	-	-	1	-	-
<b>pN</b>					
0	-	-	1	-	-
1	-18,53	Inf.	0	0,00 – Inf.	0,992
2 e 3	-18,26	Inf.	0	0,00 – Inf.	0,995
<b>Receptor Estrógeno (RE)</b>					
Negativo	-	-	1	-	-
Positivo	0,129	1,047	1,14	0,14 – 9,18	0,902
<b>Receptor Progesterona (RP)</b>					
Negativo	-	-	1	-	-
Positivo	-2,027	0,774	0,13	0,03 – 0,56	<b>0,009</b>
<b>HER2</b>					
Negativo	-	-	1	-	-
Positivo	0,226	0,679	1,25	0,32 – 4,78	0,739
<b>Triplo Negativo</b>					
Não	-	-	1	-	-
Sim	-0,645	1,245	0,52	0,04 – 5,83	0,604

Nota: OR: Odds ratio; cT: estadiamento clínico tumoral; QTneo: quimioterapia neoadjuvante; pT: estadiamento patológico tumoral; cN: estadiamento clínico axilar; pN: estadiamento patológico axilar;

HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.





**FIGURA 16 - Plot Odds Ratios modelo multivariado para Resposta Patológica Completa**

Nota: n pré qt [Sim]: estadiamento clínico axilar pré QTneo 1 (cN1); HER2 [Sim]: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; t pré qt [4]: estadiamento clínico tumoral pré QTneo 4 (cT4); re [Sim]: receptor de estrogênio positivo; t pré qt [3]: estadiamento clínico tumoral pré QTneo 3 (cT3); rp [Sim]: receptor de progesterona positivo. \*\* Valor  $p < 0,05$ .

De acordo com o modelo com ponto de corte de probabilidade igual a 0,5, a sensibilidade foi de 75,9% e a especificidade de 58,0%. Já a acurácia foi de 62,7% e a área sob a curva ROC foi de 0,669 (FIGURA 16)

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Epidemiologia, fatores de risco e fatores de proteção

O processo de modernização da sociedade, associado a mudanças de estilo de vida com fatores relacionados ao maior risco de desenvolvimento de câncer, como consumo de álcool e tabaco, mudanças alimentares com aumento da obesidade, nuliparidade e ausência de amamentação podem ser condições que contribuem para o aumento da incidência do câncer de mama em países latino-americanos (93).

Devido à conversão periférica de estrona no tecido adiposo, a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama na pós menopausa. O IMC é considerado normal até 24,9kg/m<sup>2</sup> e as médias encontradas nos dois grupos foram acima de 26kg/m<sup>2</sup>. Dessa forma, 63,5% de todas as pacientes estariam com sobrepeso (93, 94).

No nosso estudo, 34,4% das pacientes tinham história de tabagismo, 24,1% de alcoolismo e 26,4% das pacientes não amamentaram. A gestação e a amamentação são consideradas fatores de proteção, pois o processo de amadurecimento celular torna-se completo, dificultando erros de replicação (11). Ao se comparar com o estudo Amazona III, o mais atual sobre epidemiologia brasileira do câncer de mama, que avaliou casos entre 2016 e 2018, somente 10,3% das pacientes não amamentaram, ou seja, esse percentual mais que dobrou no presente estudo (5).

As médias de idade ao diagnóstico encontrada, 48,5 anos no Grupo BLS e 51,8 anos no Grupo LA, foram um pouco menores do que a encontrada no estudo Amazona III, 53,9 anos, sendo pelo menos 10 anos mais jovem do que a média dos EUA e outros países desenvolvidos (5).

Outro dado importante encontrado no estudo foi a proporção considerável de pacientes diagnosticadas com câncer de mama abaixo de 50 anos, sendo 40,5% no Grupo LA e 53,7% no Grupo BLS. Estima-se que 20% dos casos de câncer de mama em países latino-americanos ocorrem em mulheres abaixo de 45 anos, comparado a 12% em países desenvolvidos (93). A Sociedade Brasileira de Mastologia já havia alertado que aproximadamente 1/3 dos diagnósticos de câncer no Brasil são em mulheres abaixo de 50 anos, porém, em nosso estudo, mais da metade das pacientes ou quase a metade pertenciam a essa faixa etária. Entretanto, ainda não está claro até que ponto a idade mais precoce ao diagnóstico poderia estar relacionada a variações nos padrões de fatores de risco e subtipos tumorais (93,95). Outro estudo recente demonstrou que houve aumento do número de casos e de morte

relacionada ao câncer de mama em mulheres abaixo de 40 anos comparando o período de 2009 a 2014 com o de 2015 a 2020 no sistema público de saúde (96).

Dessa forma, nossa análise epidemiológica mostrou que fatores de risco como a obesidade está muito presente entre as nossas pacientes e um fator de proteção importante, como a amamentação, reduziu. Associado ao incremento de fatores de risco, encontramos uma grande proporção de pacientes com câncer de mama abaixo de 50 anos. Esses resultados destacam a importância de gerar dados locais para formular protocolos de prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados que atendam às características da população brasileira.

## 6.2 Anatomia patológica e estadiamento tumoral

O estudo identificou que o tipo tumoral mais prevalente nos dois grupos foi o carcinoma ductal invasivo, grau histológico II, receptor hormonal positivo e HER2- (subtipo molecular Luminal). Os principais estudos sobre BLS após QTneo também identificaram essas características tumorais como as mais prevalentes nos seus grupos de análise. O subtipo menos prevalente foi o HER2+ puro. Todos esses dados também são confirmados nos mais recentes estudos sobre epidemiologia do câncer de mama na população brasileira (4,5,81-84, 97) A proporção de subtipo Luminal foi maior entre as pacientes submetidas à LA (50,7% Grupo BLS x 60,4% Grupo LA) com significância estatística (*valor p* = 0,03). Considerado relativamente resistente à QTneo, o subtipo Luminal foi justamente o mais prevalente na nossa população (78). Em análise individualizada, a presença do HER2 foi maior no Grupo BLS do que no Grupo LA (36,4% x 20,8%; *valor p* = 0,02). Tumores HER2+ são caracterizados pela alta taxa de proliferação, mais sensíveis à terapia quimioterápica, e por isso, com melhor resposta clínica ao tratamento sistêmico (98).

De acordo com protocolos do SUS, a QTneo somente é liberada para pacientes com câncer de mama avançado, portanto tumores cT1 e cT2 representaram um pequeno grupo e provavelmente conseguiram realizar o tratamento neoadjuvante por apresentar maior comprometimento axilar (53). Assim, 70,1% das pacientes do Grupo BLS e 77,3% do Grupo LA apresentavam estadiamento tumoral cT3/T4 pré QTneo. Considerando somente cT4, o percentual é de 35,8% das pacientes em ambos os grupos. Tal fato é muito relevante uma vez que a população cT4 dos principais estudos que avaliaram a BLS no contexto pós neoadjuvância representavam a menor porcentagem, ou mesmo era considerada inelegível para BLS apesar da resposta axilar, sendo tumores cT2 os mais prevalentes (81-84, 86, 99, 100). E o único estudo

retrospectivo de 10 anos de *follow up* das pacientes que realizaram BLS pós *downstage* axilar não considerou tumores cT4 (91).

Alguns estudos também consideram inelegíveis para BLS pacientes com estadiamento axilar cN2 (87, 99, 101). Esse grupo representou quase 1/3 das pacientes do Grupo BLS. O critério de inelegibilidade de pacientes cT4 cN2 para BLS pós *downstage* axilar com a QTneo considerado por alguns estudos pode ser devido ao prognóstico que pode ser pior para esse grupo de pacientes e por isso consideraram o tratamento cirúrgico axilar radical como a escolha.

Entre várias modalidades de exame de imagem, a US é o método de escolha para avaliação axilar (15). Por se tratar de um sistema público de saúde, a SCBH apresenta um gargalo na realização de US devido ao grande número de pacientes. Portanto, a maioria das pacientes tiveram seu estadiamento axilar baseado somente no exame físico tanto pré quanto pós QTneo. De acordo com o AJCC, exames de imagem, como US ou mesmo a biópsia de LN suspeito, não são obrigatórios para classificação e estadiamento axilar (15).

Mesmo após a QTneo, a literatura não é clara sobre o uso da US como preditor do status axilar. O grupo SN FNAC avaliou a utilização da US axilar após a QTneo em alguns estudos e em um trabalho do ano de 2015 o valor preditivo positivo (VPP) foi de 89% para o exame clínico e 81% para US. Já o valor preditivo negativo (VPN) foi menor para o exame clínico, 38%, contra 48% para o US (83). Em 2019, o mesmo grupo avaliou se a US axilar pós QTneo poderia prever as pacientes pN0. A conclusão foi que a LA baseada somente na US axilar considerada suspeita para LN comprometido aumentaria o número de LA desnecessárias em pacientes que na verdade alcançaram a RPC na axila (83, 102). Di Micco et al. avaliou a resposta imagiológica axilar pela US de acordo com o subtipo tumoral e demonstrou haver diferenças: tumores Luminais apresentam alto VPP (70,5% a 100%) e tumores HER2 positivo/triplo negativo apresentam alto VPN (93,3%) (103).

### **6.3 Avaliação individualizada do Grupo BLS**

De acordo com os principais estudos, 20 a 40 % das pacientes inicialmente cN+ se tornam cN- após a QTneo (82, 85). Em nosso estudo, 39% das pacientes puderam ser submetidas à BLS e, no final, 33% evitaram a LA e as suas consequências.

Existe grande preocupação com a elevada TFN em se realizar BLS no contexto pós neoadjuvância. Apesar de ainda não termos certeza do seu impacto em relação ao desfecho clínico (RA, SG, SLDD), os primeiros estudos indicam realizar o procedimento com dupla marcação, azul patente e tecnécio, para aumentar a possibilidade de identificar pelo menos 3

LS e conseguir obter uma TFN menor que 10%, considerada aceitável (81-83). E mesmo *trials* mais recentes, que avaliaram a incorporação da técnica na rotina da Mastologia, também indicam essas duas condições (80,104). Montagna et al. identificou uma taxa de 93% de identificação de 3 LS na sua instituição ao utilizar a dupla marcação e atribuiu a baixa taxa no estudos Sentina (34%) e ACOSOG Z1071 (57%) devido à utilização de dupla marcação somente em 28% e 79% dos casos, respectivamente (81, 82, 101). Mantani et al. apresentou alta taxa de identificação de mais de 3 LS em seu estudo (86%), mas também com a utilização de dupla marcação (87).

De acordo com o nosso estudo, 93,1% das pacientes submetidas à BLS utilizaram somente a marcação com azul patente e, dessas, uma porcentagem expressiva (62,1%) teve pelo menos 3 LS ressecados. No estudo de Galimberti et al. em que utilizaram somente a marcação com tecnécio em 396 pacientes (cN0 ou cN+ pré QTneo), a taxa de identificação de mais de 3LS foi de 20%, ou seja, 1/3 da taxa encontrada com azul patente (84). Di Micco et al. apresentaram um mediana de 3 LS identificados utilizando o mesmo método com radiofármaco, apesar de somente 34 pacientes terem sido submetidas à BLS. Interessante ressaltar que esse estudo, já de 2019, ainda coloca a LA como cirurgia padrão para pacientes cN+ pré QTneo independente da resposta axilar à terapia sistêmica (103).

Tentamos identificar fatores clinicopatológicos que pudessem interefir ou se associar à identificação de 3 ou mais linfonodos, mas nenhum fator analisado, como estadiamento clínico tumoral e axilar pré QTneo, grau nuclear, subtipo tumoral e IMC, teve influência. No estudo de Montagna et al., em análise multivariada, os únicos preditores de mapeamento linfático inadequado com dupla marcação, com significância estatística, foram IMC elevado (sobrepeso, mediana de IMC= 28,4 kg/m<sup>2</sup>) e invasão linfovascular (ILV). Idade avançada e tumores maiores (T3) também foram mais prevalentes no grupo com mapeamento indadequado (101).

Em nossa análise, a média de IMC foi praticamente a mesma, 26,0 kg/m<sup>2</sup>, tanto no grupo em que pelo menos 3 LS foram identificados, quanto no grupo em que menos linfonodos foram mapeados. O estadiamento clínico da axila pré QTneo e o grau tumoral também não foram fatores significativos, sendo a maioria cN1 e grau II. O subtipo Luminal foi o que apresentou maior porcentagem na identificação de pelo menos 3 LS, seguido do subtipo Luminal-HER2+, entretanto sem relevância estatística, diferente de Montagna et al., em que o segundo lugar foi ocupado pelo subtipo TN (101).

Assim, apesar do uso de único marcador, o azul patente apresentou bons resultados de identificação de LS, com porcentagem elevada de pelo menos 3 LS de forma que vale tentar empregar a técnica de BLS mesmo sem a disponibilidade de dupla marcação.

#### **6.4 Avaliação individualizada do Grupo LA**

De acordo com a bibliografia sobre cirurgia axilar e os estudos sobre BLS na adjuvância, a LA adequada deveria abranger os níveis I e II de Berg, com a retirada de, no mínimo, 10 linfonodos. (11, 61-63) Entretanto, a última diretriz de tratamento do AJCC 8ª edição, a BLS se limita à retirada de 6 linfonodos (15).

Belanger et al. concluíram que a terapia sistêmica neoadjuvante poderia reduzir o número de linfonodos ressecados na LA comparado a pacientes submetidas diretamente à cirurgia. A média de linfonodos ressecados após QTneo foi de 10, comparado a 12,5 linfonodos em cirurgia primária. A explicação para tal fato seria a de que os linfonodos poderiam atrofiar ou desaparecer devido à toxicidade linfática e mesmo à fibrose provocada pela Qtneo (105). Entretanto, Boughey et al. demonstraram que, na sua instituição, a média de linfonodos ressecados pós QTneo foi inclusive maior que a de pacientes submetidos à cirurgia primária e atribuiu o menor número de linfonodos ressecados após QTneo a outros fatores, como experiência do cirurgião e do patologista. O que não se sabe ainda é o impacto que a menor ou maior quantidade de linfonodos ressecados poderia causar em relação ao prognóstico dessas pacientes (106).

Em nosso trabalho, a mediana de linfonodos ressecados foi de 9, com a média de 10, portanto concluímos que a linfadectomia foi executada dentro dos parâmetros instituídos pelos protocolos (11, 15, 61-63). Nota-se a elevada porcentagem de pacientes que foram submetidas à LA e que apresentaram RPC na axila, sendo 38,7% (41 pacientes). Ou seja, pode-se considerar que para essas pacientes, quase um terço daquelas submetidas à LA, não houve benefício em se realizar a cirurgia radical axilar e, muito pelo contrário, houve prejuízo pelos riscos imputados de complicações após LA. Isso pode ser devido ao fato de que 51 % das pacientes estadiadas como ycN0 foram submetidas à LA.

#### **6.5 Avaliação de resposta patológica completa após QTneo**

Mamtani et al. demonstrou que, isoladamente, a axila respondeu substancialmente melhor à QTneo do que a mama, sendo 49,0% vs. 37%, respectivamente (valor  $p < 0,0001$ ) (87). No estudo de Di Micco et al., 52,5% das pacientes tiveram RPC axilar vs. 23,8% tiveram RPC na mama (103). No nosso estudo, encontramos uma taxa de 53,2% de pN0, sendo que 23,7% dessas realizaram LA.

Ao analisar, de forma individualizada pelo subtipo tumoral, as maiores taxas de RPC isolada na axila foram dos subtipos Luminal-HER2+ (51,9%) e Luminal (31,6%) e a pior resposta foi do subtipo HER2+ (21,1%). Em relação à resposta patológica isolada na mama, a melhor resposta foi do subtipo Luminal (7,1%). Apesar de não ter significância estatística, esse resultado não era esperado, pois os melhores resultados de respostas isoladas apresentados por Mamtani et al. e outros trabalhos foram relacionados ao subtipo HER2+ devido ao avanço e descobertas de terapia alvo, como o trastuzumabe (87). Outro importante estudo encontrou baixa taxa de RPC no subtipo Luminal-HER2+, o que não condiz com o nosso estudo, em que esse subtipo apresentou boas taxas de resposta (77, 107).

Por outro lado, a boa resposta axilar para tumores RH+ encontrada (31,6%), corrobora com o estudo de Petruolo et al., que sugere um benefício importante da terapia neoadjuvante para pacientes RH+ e com comprometimento axilar, pois apesar de ser considerado um subtipo tumoral quimiorresistente, é de longe o subtipo mais comum e com risco de acometimento axilar (77, 78, 97).

Já na avaliação da RPC mama e axila, o melhor resultado foi do subtipo HER2+ (36,8%), com significância estatística (valor  $p = 0,04$ ) e o pior foi do Luminal, assim como o resultado de Mamtani et al. e Di Micco et al. Porém, 57% das pacientes HER2+ no estudo de Mamtani et al. e 90,9% das pacientes de Di Micco et al. apresentaram RPC mama e axila, ou seja, porcentagem consideravelmente maior do que encontrado no nosso estudo (36,8%) (87, 103).

A resposta patológica completa (ypT0/is ypN0) após QTneo é, provavelmente, o melhor preditor de desfecho clínico para tumores avançados. Pacientes que atingem a RPC apresentam melhor prognóstico, enquanto aquelas que permanecem com doença residual apresentam pior taxa de SG e SLDD (98, 104).

O uso de trastuzumabe neoadjuvante aumenta a chance de erradicar a doença (108, 109). Em 2011, o estudo NeoSphere demonstrou melhores taxas de RPC (ypT0/is ypN0) com a adição de pertuzumabe ao trastuzumabe e taxano, configurando o duplo bloqueio como terapia de escolha para tumores HER2+ (110). Entretanto, o pertuzumabe não é liberado no SUS para uso em QTneo (52, 53, 110). Uma explicação para a pior resposta do subtipo HER2+ no nosso estudo poderia ser o fato de que 41% das pacientes HER2+ (HER2+ puro ou Luminal-HER2+) não começaram o trastuzumabe na neoadjuvanância, ou em muitos casos, a terapia alvo foi iniciada tardiamente durante o tratamento neoadjuvante. Ou seja, com o uso adequado da terapia sistêmica, a taxa de RPC, seja em mama e axila ou somente na axila, poderia ter sido ainda maior para esse grupo de pacientes com perfil tumoral associado a pior prognóstico.

## 6.6 Análise de subgrupo de pacientes submetidas à BLS e à LA

Uma porcentagem considerável de pacientes (51%) apresentou resposta clínica axilar completa após QTneo e mesmo assim foram submetidas a LA. Algumas hipóteses foram levantadas para justificar o fato dessas pacientes terem realizado LA e não a BLS.

No total, 52% dessas pacientes foram tratadas entre 2013 e 2014, período em que estavam sendo publicados os primeiros estudos sobre o tema e a técnica ainda era vista com certa desconfiança pelos cirurgiões. Em 2017, Caudle et al. avaliou a incorporação da técnica de BLS entre os cirurgiões após a publicação dos estudos ACOSOG Z1071, SENTINA e SN FNAC (81-83). Dos cirurgiões que tinham conhecimento dos estudos, 21,9% continuavam realizando a LA rotineiramente nas pacientes ycN0, e a principal razão para não mudarem sua prática foi a falta de resultados de desfechos clínicos oncológicos (80 - 83).

Outras razões descritas nos prontuários para essas pacientes terem sido submetidas à LA foram: a) falta de migração do corante azul ou do radioisótopo para a axila sem marcar o LS, b) palpação de linfonodo axilar endurecido durante a cirurgia sugerindo acometimento tumoral e c) dificuldade em se conseguir avaliação axilar pós-QTneo através da US. Outras hipóteses também podem ser aventadas: receio da agressividade tumoral em casos em que a resposta tumoral na mama não foi satisfatória, ou até mesmo com progressão, em casos de tumores sincrônicos, e falta de dupla marcação desencorajando o cirurgião por não conseguir realizar o procedimento de acordo com a orientação dos estudos.

O objetivo foi obter dados de desfecho clínico importantes e até hoje não descritos na literatura sobre a segurança oncológica da omissão da LA após a conversão clínica axilar no contexto de QTneo com esse grupo específico de pacientes.

Desse refinamento de seleção de pacientes ycN0 dos dois grupos (subgrupo BLS vs. subgrupo LA), não encontramos diferenças em relação a fatores anatomopatológicos, como tamanho tumoral na mama, acometimento axilar e subtipo tumoral quando comparados com a amostra total. E mais uma vez, uma alta porcentagem de pacientes submetidas à LA apresentaram ypN0 (48,10%). Ou seja, pacientes que poderiam ter sido poupadas da cirurgia axilar radical. Di Micco et al. encontrou porcentagem similar de ypN0 (47,6%) (103).



## 6.7 Desfecho clínico da amostra total e de subgrupo

A preocupação em relação a BLS após QTneo é baseada no receio de se deixar doença residual “quimiorresistente” na axila e que isso poderia ter impacto negativo no risco de recorrência locorregional e, conseqüentemente, na SG (98,104).

Na análise de desfecho clínico global, observamos que a taxa de recidiva axilar foi pequena e muito semelhante nos dois grupos. Entretanto, tanto a SLDD quando a taxa de SG foi pior, com significância estatística (valor  $p = 0,008$  e  $0,002$ , respectivamente), para o grupo submetido à LA. Kang et al. comparou pacientes com resposta clínica axilar completa após QTneo que foram submetidas à BLS vs. LA. O estudo não demonstrou diferença estatística em relação a recidiva axilar. E, diferente do nosso estudo, também não houve diferença na SLDD. Cabe uma crítica, pois no grupo submetido à BLS, mais da metade das pacientes apresentaram LS positivo e foram submetidas à linfadenectomia. Além disso, a maioria das pacientes (63,1%) tinha tumor cT2, com significância estatística (100).

Com o objetivo de fazer uma análise clínica com menor viés, avaliamos um subgrupo de paciente que tiveram resposta clínica completa na axila após a QTneo (ycN0) e que fizeram LA ou somente BLS. E mesmo nessa seleção, a taxa de recidiva axilar foi baixa e muito semelhante nos dois grupos, podendo inferir que a cirurgia axilar radical não fez diferença para o controle locorregional axilar da doença.

A taxa de SG e SLDD permaneceu sendo pior para o grupo submetido à LA, com significância estatística (valor  $p=0,001$  e  $0,000$ , respectivamente). Ou seja, a radicalidade cirúrgica axilar parece não ter melhorado o desfecho clínico dessas pacientes.

Em 2015, Galimberti et al. também avaliou desfecho clínico ao comparar pacientes submetidas à BLS e LS negativo com aquelas submetidas à LA após LS positivo. Os dois grupos não apresentaram diferenças em relação à SG, à SLDD e à RA. Porém, importante ressaltar que a maioria das pacientes selecionadas (53,1%) era cT2, sendo que no nosso estudo esse estadiamento representou 23,1% (84).

## 6.8 Análise multivariada de fatores relacionados ao desfecho clínico

Em busca de quais fatores foram mais relevantes para o desfecho das pacientes submetidas à LA, uma vez que a cirurgia axilar radical não pareceu interferir, fizemos uma análise para avaliar quais variáveis poderiam interferir em tempo de sobrevida e ausência de metástase à distância.

Em análises uni e multivariada, a resposta patológica na mama (pT) (TABELAS 16 e 18) influenciou o desfecho das pacientes, ou seja, respostas patológicas ruins na mama (pT 3 e 4) reduziram o tempo de SG (HR 3,92, IC 95%, 1,39 – 11,06; valor  $p = 0,01$ ) e aumentaram a chance de metástase mesmo a paciente realizando uma cirurgia axilar radical. Esse resultado também está presente no estudo de Galimberti et al., em que pacientes submetidas à BLS ou LA não tiveram diferença em relação a SLDD com a RPC na mama sendo T1, T2 ou T3 (84).

Como já discutido anteriormente, terapias alvo como o trastuzumabe neoadjuvante para tumores HER2+ são capazes de aumentar a RPC em 43% a 65%. Dessa forma, esse subtipo tumoral esteve mais presente no grupo BLS (98). Entretanto, a amplificação do HER2 é um marcador de pior prognóstico e foi variável significativa para menor SG nas pacientes que realizaram BLS, e em análise multivariada, o HER2+ foi significativo como preditor de óbito das pacientes (TABELAS 16 e 18).

A metástase linfonodal é sabidamente importante fator prognóstico (11). Para as pacientes do grupo LA, que apresentaram pior resposta patológica na mama e na axila, e menor número de pacientes HER2+, sendo esses estatisticamente significativos, além de menor taxa de tumores RH positivo e maior de triplo negativo em comparação com as pacientes submetidas a BLS, a pior resposta patológica axilar esteve associada a pior desfecho clínico tanto em análises uni quanto multivariada. Ou seja, mesmo esvaziando essas pacientes, o simples fato de não ter boa resposta axilar foi responsável pelo aumento da taxa de óbito, tanto para pN1 (HR 5,6, IC 95% 2,15 – 14,63; valor  $p < 0,001$ ) quanto para pN2 (HR 7,93, IC 2,45 – 25,64; valor  $p = 0,001$ ) (TABELA 18).

A presença de RE é um importante fator preditivo para resposta à terapia hormonal, resultando em aumento de SG e SLDD (97). Na comparação com o grupo BLS, a presença do RE+ no grupo LA aumentou o tempo de SG e SLDD em análise univariada, mas não foi capaz de se mostrar significativo em análise multivariada.

## **6.9 Avaliação de desfecho clínico de acordo com a RPC**

A RPC é o melhor preditor de desfecho clínico a longo prazo para pacientes com tumor localmente avançado submetidas à QTneo. Pacientes que atingem a RPC apresentam melhor prognóstico do que aquelas que apresentam doença residual (107).

Assim, o presente estudo confirma o resultado de estudos prévios em que pacientes submetidas à LA sem RPC apresentaram o pior desfecho clínico (SG e SLDD), apesar da radicalidade cirúrgica axilar (98, 107). Assim como, pacientes com RPC submetidas à BLS ou

LA não apresentaram diferença em relação aos desfechos clínicos (99). Kin et al. encontram diferença estatística na taxa de SLDD ao comparar pacientes ypN0 que fizeram BLS vs. LA. Pacientes submetidas à LA apresentaram maior taxa de SLDD, mas a SG foi semelhante (86).

A desconfiança em se realizar BLS no contexto de pós neoadjuvância em pacientes que tiveram *downstage* axilar ocorre não só pelo receio de recidiva locorregional, como também pelo receio de maior risco de doença à distância e óbito (79, 98). Avaliamos as pacientes com RPC na mama e axila tanto do subgrupo submetido à LA, quanto submetido à BLS. E, apesar do número de óbito e metástase ter sido maior nas pacientes submetidas à BLS, não houve diferença estatística. Esse resultado nos diz sobre a segurança da BLS nessas pacientes, pois a chance de se ter deixado linfonodo acometido por doença que não era o LS na axila não se refletiu em uma diferença estatística em relação às pacientes submetidas à linfadenectomia.

Sabe-se que a RPC é mais frequentemente encontrada em tumores TN e HER+, e menos frequente em tumores RH positivo, assim, encontramos a maior taxa de RPC associada ao subtipo HER2+, com significância estatística (86). Em análise multivariada, o RP positivo foi o único preditor com significância estatística relacionado a menor taxa de RPC em relação aos tumores RP negativos.

Os dados de desfecho clínico de pacientes que fizeram BLS após *downstage* axilar com terapia sistêmica neoadjuvante são escassos e cada estudo adotou critérios de comparação de grupos distintos (84, 86, 99, 100).

Apesar de apresentar dados novos sobre o desfecho clínico de um grupo específico de pacientes tratadas de carcinoma mamário, nosso estudo apresenta várias limitações. A primeira limitação é por se tratar de estudo retrospectivo, e se basear em informações contidas nos prontuários que muitas vezes não contemplam todas as informações propostas para o estudo, gerando viés por falta de dados. Além disso, foi realizado em uma única instituição, com um grupo ainda pequeno de pacientes, e com cirurgias diferentes, e, portanto, a seleção do cirurgião pode ter afetado os resultados. A avaliação axilar, tanto pré quanto pós QTneo, necessária para a definição do tipo de cirurgia foi realizada majoritariamente somente através de exame clínico, sem biopsia para comprovação ou exame de imagem, à mercê da avaliação e experiência do médico, portanto pacientes consideradas cN+ poderiam na verdade ser cN0. A falta de randomização dos dois grupos também é uma limitação, pois assim os cirurgiões poderiam tender a realizar mais LA sem a tentativa de BLS em pacientes consideradas como de pior prognóstico. Outro fator importante é o tratamento quimioterápico, já que não houve critério de seleção em relação aos esquemas utilizados. Apesar da maioria das pacientes terem feito adriamicina associado a ciclofosfamida e taxano, outros esquemas também estavam

presentes. E por último, não consideramos o tipo de radioterapia adjuvante realizada, como diferença de esquemas e de cadeias de drenagem irradiadas.

## 7 – CONCLUSÃO

A análise epidemiológica do nosso estudo mostra aumento de fatores de risco que podem contribuir para a redução da faixa etária do diagnóstico de câncer de mama. Além disso, apresentamos porcentagem elevada de tumores localmente avançados que influenciam os desfechos clínicos, destacando a importância de se conhecer as características e mudanças epidemiológicas da nossa população.

A técnica de BLS foi bem-sucedida em elevada porcentagem de pacientes. Portanto é válida a tentativa de se realizar BLS mesmo tendo somente o azul patente como marcador. Da amostra total, 33% das pacientes foram poupadas da LA. Além disso, dentro do grupo submetido à LA, 23,7% também poderiam ter sido poupadas.

A maior taxa de RPC isolada na axila foi do subtipo Luminal e a RPC em mama e axila foi superior no subtipo HER2+, entretanto com uma porcentagem inferior aos outros estudos. Esse resultado nos revela que a forma como a terapia alvo vem sendo feita deve ser reavaliada, pois atrasos no início do tratamento podem estar contribuindo com um desfecho inferior para essas pacientes.

A taxa de RA foi muito baixa no grupo BLS sendo, inclusive, menor do que no grupo submetido à LA. Além disso, a taxa de óbito e metástase em pacientes com RPC em mama e axila submetidas à BLS, apesar de ter sido um pouco maior, não apresentou diferença estatística em relação a pacientes com a mesma resposta patológica e que fizeram linfadenectomia. Esses achados suportam de forma contundente a omissão de LA em pacientes cN+ que se tornam cN0 após a QTneo.

Nosso estudo mostrou que pacientes submetidas à LA não apresentaram melhores resultados de SG e SLDD. Assim como pacientes que não tiveram RPC (mama e axila) e fizeram LA também apresentaram os piores resultados. Outros fatores estão envolvidos no desfecho clínico desse grupo de pacientes, como a pior resposta patológica tanto na mama quanto na axila e a presença do HER2+. Então, para esse grupo com doença mais agressiva, que já recebeu terapia sistêmica, a radicalidade cirúrgica com a LA parece não ter impacto em desfecho clínico.

## 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) LEI S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov;41(11):1183-1194. doi: 10.1002/cac2.12207. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34399040; PMCID: PMC8626596.
- 2) Instituto Nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *Estimativa 2020-Incidência de Câncer no Brasil*. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro,RJ: INCA, 2019.
- 3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/>. Acesso em 20/04/2022
- 4) Simon SD, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019 Apr;44:113-119. doi: 10.1016/j.breast.2019.01.008
- 5) Rosa DD, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):749-757. doi: 10.1007/s10549-020-05831-y
- 6) APRESENTAÇÃO. Santa Casa BH, 2019. Disponível em: <<http://www.santacasabh.org.br/ver/apresentacao-3.html>>. Acesso em: 10 de set. de 2021.
- 7) Lakahni SR, et al. *World Health Organization. Classification of Tumours of the Breast*. 5 ed. Lyon: WHO Classification Editorial Board; 2019
- 8) Ng CK, et al. Breast cancer genomics from microarrays to massively parallel sequencing: paradigms and new insights. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 23;107(5):djv015. doi: 10.1093/jnci/djv015. PMID: 25713166.

- 9) Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1812-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61539-0.
- 10) Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
- 11) Harris JR, et al. *Doenças da Mama*. 5ª ed. Rio de Janeiro- RJ: Di Livros, 2016.
- 12) Prat A, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68. doi: 10.1186/bcr2635.
- 13) Doane AS, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene*. 2006 Jun 29;25(28):3994-4008. doi: 10.1038/sj.onc.1209415.
- 14) Sørlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098.
- 15) Badve SS, et al. Part XI Breast. *American Joint Committee on Cancer*. 8ª ed. Chicago-Illinois: The American College of Surgeons, 2017.
- 16) Frasson A, et al. *Doenças da Mama: Guia de bolso baseado em evidências*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- 17) Bonadonna G, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976 Feb 19;294(8):405-10. doi: 10.1056/NEJM197602192940801.
- 18) Mamounas EP, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3686-96. doi: 10.1200/JCO.2005.10.517.

- 19) Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990 Sep;8(9):1483-96. doi: 10.1200/JCO.1990.8.9.1483
- 20) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
- 21) Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- 22) Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1431-9. doi: 10.1200/JCO.2003.09.081
- 23) Cardoso F, et al. MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
- 24) Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306.
- 25) von Minckwitz G, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.



- 26) Allison KH, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
- 27) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- 28) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
- 29) Whelan TJ, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.
- 30) Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994 Jan-Feb;18(1):63-9. doi: 10.1007/BF00348193
- 31) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- 32) Poortmans PM, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1602-1610. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1.
- 33) Nagar H, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):782-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.027.

- 34) Mamounas EP, et al. NRG Oncology/ NSABP b-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *JCO*. 2019 May 20;37(15\_suppl): TPS600- TPS600.
- 35) Valagussa P, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1990 May;15(3):137-47. doi: 10.1007/BF01806351.
- 36) Hortobagyi GN, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*. 1988 Dec 15;62(12):2507-16. doi: 10.1002/1097-0142(19881215)62:12<2507::aid-cncr2820621210>3.0.co;2-d
- 37) Wolmark N, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
- 38) Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2483-93. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
- 39) Schmid P, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
- 40) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235.
- 41) Gralow JR, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510. PMID: 18258991.

- 42) Simons JM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jan;185(2):441-451. doi: 10.1007/s10549-020-05966-y. Epub 2020 Oct 19.
- 43) Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- 44) Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- 45) Wolmark N, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
- 46) Rastogi P, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):778-85. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235.
- 47) Carter S, et al. Debating the Optimal Approach to Nodal Management After Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:42-48. doi: 10.1200/EDBK\_237701.
- 48) Lluch A, et al. GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904.
- 49) Conte P, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after

neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2020 Jul 1;126(13):3132-3139. doi: 10.1002/cncr.32873.

50) Joyce A, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. *Cancer Res* 2021; 81 (4\_Suppl): GS1-01. doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-01

51) Andrew Tutt, et al. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:18\_suppl, LBA1-LBA1

52) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº5, de 18 de Abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma de Mama.

53) Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 296 de 15 de Julho de 1999. Dispõe sobre Quimioterápicos.

54) Halsted CP, Benson JR, Jatoi I. A historical account of breast cancer surgery: beware of local recurrence but be not radical. *Future Oncol*. 2014;10(9):1649-57. doi: 10.2217/fon.14.98.

55) Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.

56) Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994 Jan-Feb;18(1):63-9. doi: 10.1007/BF00348193.

57) Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965 Dec;121(6):1221-30.

- 58) McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2013 Apr;93(2):411-28. doi: 10.1016/j.suc.2012.12.006.
- 59) Veronesi U, Stafyla V, Petit JY, Veronesi P. Conservative mastectomy: extending the idea of breast conservation. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):e311-7. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70133-X.
- 60) Clough KB, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):26-34. doi: 10.1097/00000658-200301000-00005.
- 61) Donker 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 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
- 62) Giuliano AE, 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 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
- 63) Boughey JC, et al. Number of lymph nodes identified at axillary dissection: effect of neoadjuvant chemotherapy and other factors. *Cancer.* 2010 Jul 15;116(14):3322-9. doi: 10.1002/cncr.25207.
- 64) Del Bianco P, et al. GIVOM. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008 May;34(5):508-13. doi: 10.1016/j.ejso.2007.05.017.
- 65) Kissin MW, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986 Jul;73(7):580-4. doi: 10.1002/bjs.1800730723.

- 66) Giuliano AE, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015.
- 67) Veronesi U, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1864-7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
- 68) Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53. doi: 10.1056/NEJMoa012782.
- 69) Veronesi U, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):595-600. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.
- 70) Krag DN, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- 71) Erickson VS, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jan 17;93(2):96-111. doi: 10.1093/jnci/93.2.96
- 72) Lyman GH, 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 Oct 20;23(30):7703-20. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001. Epub 2005 Sep 12
- 73) Schrenk P, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Feb 1;88(3):608-14. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000201)88:3<608::aid-cnrcr17>3.0.co;2-k.

74) Burak WE, et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg*. 2002 Jan;183(1):23-7. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00848-0

75) Schijven MP, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2003 May;29(4):341-50. doi: 10.1053/ejso.2002.1385.

76) Mansel RE, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006 May 3;98(9):599-609. doi: 10.1093/jnci/djj158. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jun 21;98(12):876.

77) Petruolo O, et al. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2021 Jan;28(1):287-294. doi: 10.1245/s10434-020-08593-5.

78) Petruolo OA, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2556-2562. doi: 10.1245/s10434-017-5898-z.

79) Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):549-555. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4163.

80) Caudle AS, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(10):2925-2934. doi: 10.1245/s10434-017-5958-4.

81) Boughey JC et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.

- 82) Kuehn 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 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- 83) Boileau JF, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
- 84) Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Mar;42(3):361-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.019.
- 85) Manguso N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Surgical Management of the Axilla in Breast Cancer: A Review of Current Data. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Oct;29(10):733-8.
- 86) Kim JY, et al. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. *J Breast Cancer*. 2015 Mar;18(1):22-8. doi: 10.4048/jbc.2015.18.1.22
- 87) Mamtani A, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3467-3474. doi: 10.1245/s10434-016-5246-8. Epub 2016 May 9. PMID: 27160528; PMCID: PMC5070651.
- 88) Caudle AS, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(10):2925-2934. doi: 10.1245/s10434-017-5958-4.
- 89) Laws A, et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Nov;26(12):3846-3855. doi: 10.1245/s10434-019-07515-4.



- 90) Carter S, et al. Debating the Optimal Approach to Nodal Management After Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:42-48. doi: 10.1200/EDBK\_237701
- 91) Kahler-Ribeiro-Fontana S, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Apr;47(4):804-812. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
- 92) Judy Boughey, et al. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>. Acessado em: 10/08/2022
- 93) Franco-Marina F, et al. Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American Populations: A comparison with North American countries. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39(6):831-7. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.004.
- 94) Garrouste-Orgeas M, et al. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):437-43. doi: 10.1007/s00134-003-2095-2.
- 95) Sociedade Brasileira de Mastologia. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/sociedades-medicas-brasileiras-recomendam-mamografia-anual-a-partir-dos-40-anos/> . Acesso: 07/10/2021
- 96) Bonadio RC, Moreira OA, Testa L. Breast cancer trends in women younger than 40 years in Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2022 Jun;78:102139. doi: 10.1016/j.canep.2022.102139.
- 97) Stafford A, et al. Axillary Response in Patients Undergoing Neoadjuvant Endocrine Treatment for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Literature Review and NCDB Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4669-4677. doi: 10.1245/s10434-020-08905-9.
- 98) Kim SI, et al. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology*. 2010;79(5-6):324-30. doi: 10.1159/000322192.

- 99) Martelli G, et al. Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in cT2 N0/1 breast cancer patients: Long-term results of a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov;43(11):2012-2020. doi: 10.1016/j.ejso.2017.07.023
- 100) Kang YJ, et al. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(2):473-480. doi: 10.1007/s10549-017-4423-1.
- 101) Montagna G, et al. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(11):4515-4522. doi: 10.1245/s10434-020-08650-z.
- 102) Morency D, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol*. 2019 Dec;26(13):4337-4345. doi: 10.1245/s10434-019-07809-7.
- 103) Di Micco R, et al. Sentinel node biopsy after primary systemic therapy in node positive breast cancer patients: Time trend, imaging staging power and nodal downstaging according to molecular subtype. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Jun;45(6):969-975. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.219
- 104) Hennessy BT, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9304-11. doi: 10.1200/JCO.2005.02.5023.
- 105) Bélanger J, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer results in a lower axillary lymph node count. *J Am Coll Surg*. 2008 Apr;206(4):704-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.10.016.
- 106) Boughey JC, et al. Number of lymph nodes identified at axillary dissection: effect of neoadjuvant chemotherapy and other factors. *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3322-9. doi: 10.1002/cncr.25207.

107) von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

108) Dominici LS, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2884-9. doi: 10.1002/cncr.25152.

109) Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.

110) Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

## 9- APÊNDICES

### Apêndice 1 - Estadiamento tumoral clínico e patológico conforme AJCC.

<b>T (Categoria)</b>	<b>T (Critérios)</b>
T0	Sem evidência de tumor
Tis	Carcinoma ductal in situ
T1	Tumor ≤ 20mm
T1mi (microinvasor)	≤ 1mm
T1a	>1mm e ≤ 5mm
T1b	>5mm e ≤10mm
T1c	>10mm e ≤20mm
T2	Tumor > 20mm e ≤ 50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para parede torácica ou pele.
T4a	Invasão da parede torácica
T4b	Ulceração e/ou nódulo satélites macroscópicos ipsilaterais
T4c	Ambos T4a e T4b estão presentes
T4d	Carcinoma inflamatório

### Apêndice 2 - Estadiamento linfonodal clínico conforme AJCC.

<b>cN (Categoria)</b>	<b>cN (Critérios)</b>
cN0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
cN1	Metástases em linfonodo axilares ipsilaterais, móveis
cN2	Metástases em linfonodo axilares ipsilaterais fixos/fusionados ou metástase em linfonodos mamários internos ipsilaterais na ausência de metástase em linfonodos axilares.

cN3	Metástase em linfonodos infraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento de cadeia axilar; ou metástase em linfonodos mamários internos ipsilaterais com envolvimento axilar.
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Apêndice 3 - Estadiamento linfonodal patológico conforme AJCC.

pN (Categoria)	pN (Critérios)
pN0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
pN0 (i+)	Células tumorais isoladas $\leq 0,2\text{mm}$
pN1 mi	Micrometástases ( $>0,2\text{mm}$ e $\leq 2,0\text{ mm}$ )
pN1	Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase $> 2,0\text{ mm}$
pN2	Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase $> 2,0\text{ mm}$
pN3	Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares.

### Apêndice 4 - Estadiamento anatômico e grupos prognósticos.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1b	N1mi	M0
IIA	T0	N1b	M0
	T1a	N1b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0

	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

## Apêndice 5 - Aprovação COEP-SCSBH



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATOMOPATOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DAS PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA INVASOR DE MAMA COM COMPROMETIMENTO CLÍNICO AXILAR QUE FORAM SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E OBTIVERAM RESPOSTA CLÍNICA AXILAR COMPLETA TRATADAS NO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA E MASTOLOGIA DA SANTA CASA DE BELO HORIZONTE.

**Pesquisador:** Douglas de Miranda Pires

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 25753319.2.0000.5138

**Instituição Proponente:** Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa BH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.787.212

#### Apresentação do Projeto:

Este projeto consiste na avaliação retrospectiva de prontuário das pacientes portadoras de câncer de mama com axila clinicamente comprometida pela doença que foram submetidas à QT neoadjuvante e apresentaram resposta clínica axilar completa, tratadas no setor de Oncologia e Mastologia da Santa Casa de Belo horizonte, no período de 2014 a 2019.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os prontuário das pacientes portadoras de câncer de mama com axila clinicamente comprometida pela doença, tratadas no setor de Oncologia e Mastologia da Santa Casa de Belo horizonte, no período de 2014 a 2019.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício do estudo consiste em associar as lesões de axila com o tratamento quimioterápico

**Endereço:** Rua Álvares Maciel 611

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30 150-240

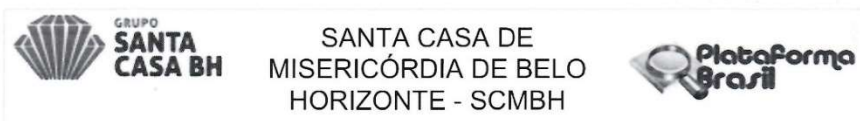
**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3238-8933

**Fax:** (31)3238-8933

**E-mail:** comitedeetica@santacasabh.org.br



Continuação do Parecer: 3.787.212

dos pacientes com câncer de mama. O risco consiste na Não-confidencialidade dos dados dos prontuários dos pacientes, mas o coordenador se responsabiliza, por documento, a resguardar os dados dos participantes envolvidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo realizado por uma estudante de pós-graduação orientada por um pesquisador da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), contando com a colaboração de médicos do Hospital Santa Casa (Dra. Flávia R. Cerqueira, do CEM e Dra. Lorena Lima, da Oncologia).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nada a comentar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O estudo consiste em avaliar retrospectivamente os prontuários de pacientes oncológicos, atendidos no Hospital Santa Casa de BH durante o período de 5 anos. O coordenador apresentou os documentos de acordo com as normas do CONEP, inclusive os termos de compromisso e anuência e TCLE com linguagem acessível.

O coordenador solicita não aplicar o TCLE para todos os participantes, uma vez que por se tratar de um estudo retrospectivo, poderá ter acesso difícil ou mesmo impossível em alguns casos. Desta forma, recomenda-se a Aprovação deste projeto de pesquisa desde que o coordenador se comprometa em tentar o contato com TODOS os participantes para a obtenção do TCLE assinado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1453204.pdf	13/11/2019 20:47:19		Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA.pdf	13/11/2019 20:41:50	Douglas de Miranda Pires	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/11/2019 20:33:22	Douglas de Miranda Pires	Aceito
Outros	DISPENSA_TCLE.pdf	13/11/2019 20:31:38	Douglas de Miranda Pires	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	13/11/2019	Douglas de Miranda	Aceito

Endereço: Rua Álvares Maciel 611

Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.150-240

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3238-8933

Fax: (31)3238-8933

E-mail: comitedeetica@santacasabh.org.br



SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE BELO  
HORIZONTE - SCMBH



Continuação do Parecer: 3.787.212

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	20:20:08	Pires	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECL_INFRAESTRUTURA.pdf	13/11/2019 20:06:49	Douglas de Miranda Pires	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_ORIENTADOR.pdf	10/11/2019 23:04:25	Douglas de Miranda Pires	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCUD.pdf	10/11/2019 23:04:14	Douglas de Miranda Pires	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PB.doc	10/11/2019 12:21:00	Douglas de Miranda Pires	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:**  
karla simone da silva fernandes  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Álvares Maciel 611  
**Bairro:** Santa Efigênia **CEP:** 30.150-240  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3238-8933 **Fax:** (31)3238-8933 **E-mail:** comitedeetica@santacasabh.org.br



**Apêndice 6 – Teste de Normalidade variáveis contínuas**

<b>Variáveis</b>	<b>Anderson-Darling normality test</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
tempo_de_fup_meses	1,017	0,01
ln_retirados	5,637	0,00
rec_axila_meses	0,687	0,05
tempo_mtx_meses	3,021	0,00
tempo_obito_meses	1,441	0,00

Nota: fup= follow up; ln: linfonodos; rec= recidiva; mtx= metástase.