Modelos estatísticos de metástases axilares em câncer de mama em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela

José Luiz B. Bevilacqua

Drenagem Linfática da Mama – Anatomia

O que é linfonodo sentinela?

**Qualquer linfonodo que recebe
drenagem linfática do sítio do tumor
primário é um linfonodo sentinela (LS).**

**Portanto, para o sucesso do
procedimento de biópsia do LS
devemos identificar e biopsiar
TODOS esses linfonodos.**

Linfonodo Sentinela – Definição

Linfonodo Sentinela – Definição

Linfonodo Sentinela – Definição

Linfonodo Sentinela – Definição

Introdução

- O status da axila em câncer de mama é o fator prognóstico de maior importância.
- A metástase axilar é um evento comum – 1/3 casos.
- A metástase linfonodal é um evento multifatorial.

Introdução

- A acurácia da biópsia do linfonodo sentinela (LS) é muito alta.
- Muito poucos estudos abordam especificamente os fatores preditivos de metástase em LS.

Introdução

- Os questionamentos dos pacientes têm aumentado constantemente em relação à história natural da doença, tipo de tratamento, prognóstico, etc.

Web [Images](#) [Groups](#) [News](#) [Froogle](#) [Local](#) [more »](#)

breast cancer

Search

[Advanced Search](#)
[Preferences](#)

Web

23,400,000 for [breast cancer](#).

My NCBI

[\[Sign In\]](#) [\[Register\]](#)

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Books

Search PubMed for breast cancer

Go

Clear

[Save Search](#)

[Limits](#)

[Preview/Index](#)

[History](#)

[Clipboard](#)

[Details](#)

Display

Summary

▼

Show

20

▼

Sort by

▼

Send to

▼

Items 1 - 20 of 136817

Page

1

of 6841 [Next](#)

***Doutor, Qual é a chance do linfonodo
sentinela se positivo?***

*Minha paciente tem uma metástase em LS,
vista somente por IHQ. Qual a sua
probabilidade de ter outros linfonodos
comprometidos?*

*Minha paciente tem uma metástase em LS,
vista somente por IHQ. Será que tenho que
completar o esvaziamento axilar?*

Introdução

- É muito difícil aplicar esses dados na prática – geralmente expresso como razão de chance (*odds ratio*).
- O que torna difícil o cálculo da probabilidade de metástase em LS para um paciente específico.

Incidência de metástase axilar na era pré-LS

Estádio T	Metástase (%)
T1mic	10
T1a	9 a 13
T1b	13 a 19
T1c	26 a 29
T2 ≤ 3cm	39 a 50
T2 > 3cm	48 a 59
T3	71 a 80

Rivadeneira DE et al. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 1-6.
Fehr MK et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55:182-8.
Jackson JS et al. *Cancer* 2000; 88:1852-62.
Maibenco DC et al. *Cancer* 1999; 85:1530-6.

Mustafa IA et al. *Arch Surg* 1997; 132:384-90.
Olivotto IA et al. *Cancer* 1998; 83:948-55.
Voogd AC et al. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62:63-9.

Fatores preditivos de metástase axilar

30 Estudos (1989-2000) – Número de estudos

Variável	Multivariada	Univariada
Tamanho	17	19
Idade		
Invasão		
Tipo hist		
Grau nu		
Grau his		
Tumor G		
Localiza		
Palpabil		
Status M		
RP		
RE		
Margens		
S-phase		
Her2/Ne		
Ploidia		
Microca		
Método		
Raça		
História		
Status c		
Multifoc		
Forma c		
No. de linfonodos dissecados	1	1
Invassão vascular sanguínea		1
Invasão de mamilo	1	
Paridade	1	

Tamanho

Idade

Invasão Vásculo-linfática

Tipo histológico

Grau nuclear

Grau histológico

Tumor Grade

Localização

Fatores preditivos de metástase em LS

3 Estudos (1997-2002)

Variável	Número de estudos		Estudo
	Multivariada	Univariada	
Tamanho do tumor	2	1	1-3
Her2/neu (c-erb-B2)	1		2
Invasão vaso- linfática	1	1	3

1. Giuliano AE et al. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2345-50

2. Chen M et al. *Arch Surg.* 2002; 137: 606-9

3. Grube BJ et al. *Am. J. Surg.* 2002; 184: 372-6

Fatores preditivos de metástase em LS

Estudo	N	Variável	Análise
Giuliano, 1997	110	Tamanho HER2/ <i>neu</i>	Multivariada
Chen, 2002	267	Tamanho IVL	Multivariada
Grube, 2001	105	Tamanho IVL	Univariada

Giuliano AE et al. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2345-50

Chen M et al. *Arch Surg.* 2002; 137: 606-9

Grube BJ et al. *Am. J. Surg.* 2002; 184: 372-6

Fatores preditivos de metástase em Não-LS

16 Estudos (1999-2004)

Variável	Número de estudos	
	Multivariada	Univariada
Tamanho da metástase	9	3
Tamanho do tumor	9	2
Invasão vículo-linfática	3	1
Extensão extra-nodal	3	1
Número de LS positivos	1	2
Método de detecção da metástase	1	1
Número de LS negativos	1	0
Receptor de estrógeno	1	0

Fatores preditivos de metástase em Não-LS

16 Estudos (1999-2004)

Estudo	Ano	Número de pacientes
Chu	1999	157
Reynolds	1999	60
Teng	2000	26
Turner	2000	194
Abdessalam	2001	100
Cserni	2001	69
Kamath	2001	101
Rahusen	2001	93
Viale	2001	109
Weiser	2001	206
Wong	2001	389
den Bakker	2002	32
Jakub	2002	62
Sachdev	2002	55
Hwang	2003	131
Fleming	2004	54

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- 1. Desenvolver modelos estatísticos que permitam calcular facilmente a probabilidade de metástase em LS e não-LS, usando características específicas do paciente e do tumor primário.*

Modelo de metástase em linfonodo sentinela

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- 2. Validação dos modelos em amostras distintas das quais foram geradas.*

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 3. Identificar fatores preditivos e frequência de metástases em LS e Não-LS.*

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 4. Explicar possíveis diferenças entre as incidências de metástases axilares entre as eras pré- e pós-LS.*

Metodologia do linfonodo sentinela no MSKCC

- Mapeamento linfático
- Técnica cirúrgica
- Avaliação anatomopatológica

Véspera da cirurgia

- 300 μCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ $\rightarrow$ colóide sulfúrico
- Injeção intradérmica $\rightarrow$ projeção do tumor
- Linfocintilografia $\rightarrow$ após ~ 1 hora

Na Cirurgia

- Corante isosulfano azul → 4 ml
- Injeção intraparenquimatosa
- 5 -10 min antes da incisão

Técnica cirúrgica de biópsia de linfonodo sentinela no MSKCC

- Marcação cutânea do LS → *Probe* (C-Trak)
- Incisão axilar → 2-3 cm
- Dissecção do LS → *probe* + corante azul
- Ressecção de todos os LS (quentes ou corados)
- Palpação intra-op
- Ressecção dos LS palpáveis

Metodologia de análise anatomopatológica do linfonodo sentinela no MSKCC

Modelo de metástase em linfonodo sentinela

Pacientes

- 6645 procedimentos de biópsia de LS (9/96 – 6/04)
- Critérios de exclusão:
 - Sarcoma
 - Neoplasia lobular
 - Carcinoma intracístico ou adenóide invasivo
 - Quimioterapia neoadjuvante
 - Ausência de tamanho tumoral – Tx
 - LS não identificado ou falso negativo
 - Doença benígna
- 5878 procedimentos elegíveis

5878 procedimentos de biópsia de LS

Amostra de modelagem (N=4115 procedimentos)

- Biópsias de LS de 12/9/96 – 31/7/02
- Desenvolvimento do modelo estatístico

Amostra de validação (N=1763 procedimentos)

- Biópsias de LS de 1/8/02 – 21/6/04
- Aplicação e validação do modelo

Variáveis

- Idade
- Sexo
- Tamanho patológico
- Tipo histológico
- Localização do tumor (quadrante)
- Palpabilidade
- Multifocalidade
- Grau histológico e nuclear
- Invasão vâsculo-linfática (IVL)
- Receptores hormonais (estrógeno e progesterona)
- HER2/*neu*

Análises Estatísticas

Análise Univariada

- Variáveis categóricas: Teste χ^2 de Pearson
- Variáveis contínuas: Teste da Soma de Postos de Wilcoxon

Análise Multivariada

- Regressão Logística Binária

Validação

- Curva ROC

- Projeto aprovado pela comissão de ética do MSKCC – Institutional Review Board (IRB)
- Banco de dados prospectivo de LS
- Todos os dados pessoais foram tornados anônimos antes da análise
- Desnecessário consentimento pós-infomado

Metástase em LS por Estádio T e Método de Detecção

Metástase em LS por Método de Detecção

Método de Detecção	LS +
Somente IHQ	4,0 %
Cortes Seriados	6,0 %
Rotina H&E	3,6 %
Congelação	17,7 %
Total	31,3 % (1286/4115)

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Idade	N	LS Positivo N (%)	p
≤40	419	175 (41,8)	<0,001
41-69	2978	935 (31,4)	
>70	718	176 (24,5)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Idade

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Sexo	N	LS Positivo N (%)	p
Mulher	4079	1271 (31,2)	0,176
Homem	36	15 (42)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Sexo

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Palpabilidade	N	LS Positivo N (%)	p
Não	1514	320 (21,1)	<0,001
Sim	1637	329 (38,1)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Palpabilidade

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Localização	N	LS Positivo N (%)	p
QSE	2311	742 (32,1)	<0,001
QIE	521	188 (36,1)	
QSI	612	147 (24,0)	
QII	299	84 (28,1)	
Central	323	103 (31,9)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Localização

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Localização	N	LS Positivo N (%)	p
Medial	911	231 (25,4)	<0,001
Outro	3155	1033 (32,7)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Localização

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

IVL	N	LS Positivo N (%)	p
Não	3316	800 (24,1)	<0,001
Sim	799	486 (60,8)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Invasão Vásculo-Linfática (IVL)

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Multifocalidade	N	LS Positivo N (%)	p
Não	3112	893 (28,7)	<0,001
Sim	1003	393 (39,2)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Multifocalidade

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Eceptor Estrógeno	N	LS Positivo N (%)	p
Negativo	649	221 (34,1)	0,393
Positivo	2485	891 (35,9)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Receptor de Estrógeno

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Receptor Progesterona	N	LS Positivo N (%)	<i>p</i>
Negativo	1239	407 (32,8)	0,013
Positivo	1878	699 (37,2)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Receptor de Progesterona

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

HER2/neu	N	LS Positivo N (%)	p
Negativo	1888	679 (36,0)	0,131
Positivo	615	242 (39,3)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

HER2/neu

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Estádio T	N	LS Positivo N (%)	p
Tis	329	35 (10,6)	<0,001
T1mic	131	14 (10,7)	
T1a	422	57 (13,5)	
T1b	963	210 (21,8)	
T1c	1582	564 (35,7)	
T2 (≤ 3cm)	495	271 (54,7)	
T2 (> 3cm)	160	106 (63,3)	
T3	33	29 (88)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Tamanho do Tumor – Estádio T

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Grau Histológico	N	LS Positivo N (%)	<i>p</i>
I	331	41 (12,4)	<0,001
II	1034	342 (33,1)	
III	1785	690 (38,7)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Grau Nuclear	N	LS Positivo N (%)	<i>p</i>
I	323	40 (12,4)	<0,001
II	1869	569 (30,4)	
III	1206	464 (38,5)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Grau Histológico

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Grau Nuclear

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Variáveis Contínuas	LS Negativo Mediana (max-min)	LS Positivo Mediana (max-min)	<i>p</i>
Idade (Anos)	57 (20-91)	53 (21-89)	<0,001
Tamanho do tumor (cm)	1,0 (0-6,1)	1,5 (0-11)	<0,001

Tipo histológico e Metástase em LS – Análise Univariada

Tipo Histológico	N	LS Positivo N (%)	p
Lobular	372	150 (40,3)	<0,001
Ductal	3574	1127 (31,5)	
Colóide/medular/tubular	169	9 (5,3)	
Ductal	3574	1127 (31,5)	<0,001
Colóide/medular/tubular	169	9 (5,3)	
Lobular	372	150 (40,3)	<0,001
Ductal	3574	1127 (31,5)	

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Tipo Histológico	N	LS Positivo N (%)	p
Ductal/Lobular	3946	1277 (32,4)	<0,001
Especial *	169	9 (5,3)	

* Carcinomas colóide, tubular e medular

Variável	β	Odds Ratio (e β)	95,0 % IC (Inferior–Superior)	p
Tipo Histológico				
Ductal x Lobular				$\rightarrow P = 0,142$
Ductal x Tipo especial				$\rightarrow P < 0,001$
Estádio T				
Tis+T1mic+T1a		1		
Tis+T1mic+T1a vs T1b	0,758	2,134	1,633 – 2,789	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T1c	1,269	3,558	2,785 – 4,544	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T2 (≤ 3 cm)	1,879	6,547	4,884 – 8,775	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T2 (> 3 cm)	2,321	10,118	6,734 – 15,414	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T3	3,87	47,927	14,020 – 163,835	<0,001
Localização do Tumor				
Medial		1		
Outro	0,307	1,36	1,132 – 1,633	0,001
Idade (anos)				
≥ 70		1		
≥ 70 vs ≤ 40	0,601	1,824	1,365 – 2,437	<0,001
≥ 70 vs 41-69	0,388	1,474	1,199 – 1,810	<0,001
Multifocalidade				
Não		1		
Sim	0,608	1,836	1,541 – 2,188	<0,001
Constante	-2,87	0,057		<0,001

Fatores Preditivos de Metástase em LS

Análise Univariada

Tipo Histológico

* Carcinomas colóide, tubular e medular

Fatores Preditivos de Metástase em LS – Análise Univariada

Variável	<i>p</i>
Tamanho do Tumor	<0,001
Palpabilidade	<0,001
Tipo do Tumor (Histológico)	<0,001
IVL	<0,001
Multifocalidade	<0,001
Idade	<0,001
Localização (Quadrante)	<0,001
Grau Histológico	<0,001
Grau Nuclear	<0,001
Receptor de Progesterona	0,013

Fatores Preditivos de Metástase em LS – Análise Multivariada

Variável

Tipo histológico

Invasão vículo-linfática

Tamanho do tumor

Localização do tumor

Idade

Multifocalidade

Grau Nuclear

Dados Não Disponíveis

Variável	N	%
HER2/ <i>neu</i>	1612	39,2*
RP	998	24,2
RE	981	23,8
Palpabilidade	964	23,4*
Grau Histológico	593	15,8
Grau Nuclear	345	9,2
Localização	49	1,2

* Somente disponível na amostra de moldagem

Modelo de Metástase em LS – Análise Multivariada

Variável	β	Odds Ratio (e β)	95,0 % IC (Inferior–Superior)	p
Tipo Histológico				
Colóide/medular/tubular		1		
Ductal ou Lobular	1,726	5,621	2,829 – 11,169	<0,001
Invasão Vásculo-linfática	-1,707	0,181	0,181 – 0,091	<0,001
Não		1		
Sim	1,136	3,115	2,609 – 3,719	<0,001
Estádio T		1		
Tis+T1mic+T1a	1,149	1	2,641 – 3,777	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T1b	0,772	2,164	1,657 – 2,827	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T1c	1,287	3,623	2,840 – 4,623	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T2 (≤ 3 cm)	1,903	6,703	5,009 – 8,971	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T2 (> 3 cm)	2,344	10,426	6,899 – 15,756	<0,001
Tis+T1mic+T1a vs T3	3,934	51,105	14,989 – 174,247	<0,001
Localização do Tumor	2,321	10,118	6,734 – 15,414	<0,001
Medial	3,87	1	14,020 – 163,835	<0,001
Outro	0,312	1,366	1,138 – 1,641	0,001
Idade (anos)		1		
≥ 70	0,307	1	1,132 – 1,633	0,001
≥ 70 vs ≤ 40	0,582	1,79	1,341 – 2,388	<0,001
≥ 70 vs 41-69	0,464	1,468	1,195 – 1,804	<0,001
Multifocalidade	0,601	1,824	1,365 – 2,437	<0,001
Não	0,388	1	1,199 – 1,810	<0,001
Sim	0,628	1,874	1,576 – 2,228	<0,001
Constante	-4,594	0,01		<0,001

Modelo de Metástase em LS – Análise Multivariada

Modelo Contínuo

Variável	β	Odds Ratio (e β)	95,0 % IC (Inferior–Superior)	<i>p</i>
Idade (anos)	-0, 016	0,985	0,979 – 0,990	<0,001
Tamanho do tumor (cm)	0,669	1,953	1,795 – 2,125	<0,001
Tipo Histológico				
Ductal ou Lobular	0	1		
Colóide/medular/tubular	-1,727	0,178	0,089 – 0.354	<0,001
Invasão Vásculo-linfática				
Não	0	1		
Sim	1,142	3,134	2,625 – 3,742	<0,001
Multifocalidade				
Não	0	1		
Sim	0,571	1,771	1,494 – 2,098	<0,001
Localização do Tumor				
Medial	0	1		
Outro	-0,314	0,731	0,608 – 0.878	0,001
Constante	-1,144			<0,001

Modelo Contínuo – Curva ROC – Amostra de Modelagem

Modelo Contínuo – Curva ROC – Amostra de Validação

Plotagem de Calibração – Amostra de Validação

É possível calcular a probabilidade para um paciente em específico?

Análise Multivariada

Equação Geral de Regressão Logística

$$P_{(x)} = \frac{1}{1 + e^{[-(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_nX_n)]}}$$

$P_{(x)}$ é a probabilidade do *end point*

Como calcular a probabilidade de metástase em LS ?

$$P = \frac{1}{1 + e^{[1,144 + (0,016 \times \mathbf{I}) - (0,669 \times \mathbf{T}) + (0,314 \times \mathbf{Q}) + (1,727 \times \mathbf{H}) - (1,142 \times \mathbf{L}) - (0,571 \times \mathbf{M})]}}$$

Variável	Valor
I. Idade	anos
T. Tamanho do Tumor	cm
Q. Localização do Tumor (Quadrante)	
Medial	0
Outro	1
H. Tipo Histológico	
Subtipo especial (Tubular, etc)	0
Ductal ou Lobular	1
L. Invasão Vasculo-linfática	
Não	0
Sim	1
M. Multifocalidade	
Não	0
Sim	1

Modelo estatístico de previsão de metástase em linfonodo sentinela em Ca de mama

SLN Metastases

SLN Metastases

Probabilidade de metástase em LNS

Idade (anos):

0

Tamanho (cm):

0,0

Tipo especial:

☐

Medial:

☐

Multifocalidade:

☐

Invasão vaso-linfática:

☐

Resultado:

Calcular

Limpar

Sobre ...

Ajuda

Parâmetros

Idade - Idade em anos

Tamanho - Tamanho tumoral em centímetros.
Nota: Carcinoma ductal in situ deve ser especificado com o valor 0 (zero). Os critérios utilizados para biópsia de linfonodo sentinela em carcinoma ductal in situ foram: alto grau nuclear, tumor palpável, tumor extenso e aqueles com indicação de mastectomia.

Tipo Especial - Se for do tipo histológico colóide, tubular, medular típico ou metaplásico.

Localização Medial - Se o quadrante estiver

Parâmetro

FAQ

Glossário

Referência

Como calcular a probabilidade de metástase em LS ?

Atenção

Este modelo foi desenvolvido para o cálculo de probabilidade de metástase em linfonodo sentinela e **NÃO** deve ser aplicado para evitar a biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar clássica.

Discussão

Discussão

Eficácia do modelo

- O modelo pode ser classificado como bom

Área sob curva ROC = 0,76

Por analogia → Nota 7,6 (escala de 0-10)

- O modelo é inovador, não havendo similar na literatura

Discussão

Maior incidência de metástases em LS que na era pré-LS

- Estudo anatomopatológico mais intensivo →
8-10% mais metástases
- Manipulação prévia do tumor é mais freqüente hoje
(Hansen,2004; Moore,2004 e King,2004)

Discussão

Fatores preditivos independentes de metástases em LS

- Tipo histológico: Tipo especial x Ductal/Lobular
- Invasão vaso-linfática
- Tamanho do tumor
- Localização do tumor: Medial x outros
- Idade
- Grau Nuclear
- Multifocalidade

Fatores preditivos de metástase axilar

30 Estudos (1989-2000)

Variável	Multivariada	Univariada	Estudo
Tamanho	17	19	1-7,9-11,13,14,16-18,20,21,23-30
Idade	8	9	3,4,6-9,13,14,16-18,20
Invasão Vásculo-linfática	7	8	2,3,5-7,14,18,19,24,26,30
Tipo histológico	6	5	5,9,13,16,17,27,28
Grau nuclear	2	6	2,3,7,17,22,24,28
Grau histológico	1	5	7,12,13,16,30
Tumor Grade	2	5	9,14,18,26,29
Localização	4	7	7,9,12,15,16,18,28
Palpabilidade	3	4	2,6,14,18,25
Status Menopausal	2	2	6,9,18
RP	2	1	9,20
RE	1	1	9
Margens	2	1	5,18
S-phase	1	2	1,3,20
Her2/Neu	1	1	11
Ploidia	1	1	9
Microcalcificações	1	2	13,29
Método de detecção	1	1	7
Raça	1	1	9
História familiar	1	1	9
Status clínico da axila		1	1
Multifocalidade	2		5,6
Forma do tumor	1		5
No. de linfonodos dissecados	1	1	26
Invassão vascular sanguínea		1	26
Invasão de mamilo	1		(5
Paridade	1		6

Fatores preditivos de metástase axilar

30 Estudos (1989-2000)

Variável	Multivariada	Univariada	Estudo
Tamanho	17	19	1-7,9-11,13,14,16-18,20,21,23-30
Idade	8	9	3,4,6-9,13,14,16-18,20
Invasão Vásculo-linfática	7	8	2,3,5-7,14,18,19,24,26,30
Tipo histológico	6	5	5,9,13,16,17,27,28
Grau nuclear	2	6	2,3,7,17,22,24,28
Grau histológico	1	5	7,12,13,16,30
Tumor Grade	2	5	9,14,18,26,29
Localização	4	7	7,9,12,15,16,18,28
Palpabilidade	3	4	2,6,14,18,25
Status Menopausal	2	2	6,9,18
RP	2	1	9,20
RE	1	1	9
Margens	2	1	5,18
S-phase	1	2	1,3,20
Her2/Neu	1	1	11
Ploidia	1	1	9
Microcalcificações	1	2	13,29
Método de detecção	1	1	7
Raça	1	1	9
História familiar	1	1	9
Status clínico da axila		1	1
Multifocalidade	2		5,6
Forma do tumor	1		5
No. de linfonodos dissecados	1	1	26
Invassão vascular sanguínea		1	26
Invasão de mamilo	1		(5
Paridade	1		6

Discussão

Fatores preditivos independentes de metástases em LS

- Achados semelhantes na literatura
- Isso reforça a confiança na biópsia do LS

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela

SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, AND IIB

¹Sentinel node team must have documented experience with sentinel node biopsy in breast cancer. Team includes surgeon, radiologists, nuclear medicine physician, pathologist, and prior discussion with medical and radiation oncologists on use of sentinel node for treatment decisions.

²Consider histologic confirmation of malignancy in clinically positive nodes using ultrasound guided FNA or core biopsy in determining if patient needs axillary lymph node dissection.

³Axillary sentinel node biopsy in all cases; internal mammary sentinel node biopsy optional if drainage maps to internal mammary nodes (category 3).

⁴Sentinel lymph node mapping injections may be peritumoral, subareolar or subdermal. However, only peritumoral injections map to the internal mammary lymph node(s).

⁵Sentinel node involvement defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin staining. Cytokeratin Immunohistochemistry (ICH) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is controversial (category 3).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Return to
Locoregional
Treatment \(BINV-2\)](#)

[Return to Breast
Cancer Guideline
Table of Contents](#)

SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, AND IIB

Sentinel lymph node biopsy (category 3)	No	→	Axillary dissection level I/II
---	----	---	--------------------------------

¹ Sentinel lymph node biopsy (category 3) is recommended for all patients with invasive breast cancer, using axillary node mapping. If the sentinel lymph node is negative, axillary lymph node dissection is not recommended.

² Axillary sentinel node biopsy in all cases; internal mammary sentinel node biopsy optional if drainage maps to internal mammary nodes (category 3).

³ Sentinel lymph node mapping injections may be peritumoral, subareolar or subdermal. However, only peritumoral injections map to the internal mammary lymph node(s).

⁴ Sentinel node involvement defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin staining. Cytokeratin immunohistochemistry (IHC) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is controversial (category 3).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Locoregional
Treatment \(BINV-2\)](#)

[Return to Breast
Cancer Guideline
Table of Contents](#)

Alguns aspectos relevantes

- Apenas 50% dos pacientes com metástase em LS apresentam metástases em Não-LS.

(Giuliano, 1994; Krag, 1998; Veronesi 1999; O'Hea, 1998)

- Os fatores mais associados à metástase em Não-LS são:

- Tamanho da metástase
- Tamanho do tumor
- Invasão vaso-linfática
- Extensão extra-nodal

Alguns aspectos relevantes

- Casuísticas dos estudos anteriores são relativamente pequenas.
- Valor terapêutico da linfadenectomia axilar é questionável (NSABP B-04), principalmente com os tratamentos sistêmicos atuais.

(Fisher, 2002)

Alguns aspectos relevantes

- Morbidade da linfadenectomia axilar:
 - 78% de alteração de sensibilidade
 - 25% de dor local
 - 15% a 25% de linfedema
 - 17% de restrição de movimento

(Petrek,1995; Petrek,2001)

Alguns aspectos relevantes

- Morbidade da linfadenectomia axilar:
 - 17,5% de linfedema
 - 61% de seromas
 - 15% de infecção cirúrgica
 - 38% de trombose linfática superficial (Web Syndrome)

O que fazer na presença de metástase em LS?

À FAVOR DA LINFADENECTOMIA

- ~50% de metástase adicional em Não-LS
- O número de linfonodos envolvidos é importante
 - Reflete no TNM
 - Ajuda na decisão do tratamento sistêmico
 - Pode influenciar na sobrevida via o controle locorregional da axila

CONTRA A LINFADENECTOMIA

- Apenas ~50% de metástase adicional em Não-LS
- LS positivo é toda a informação prognóstica necessária
- Paciente com LS positivo vai fazer QT de qualquer forma
- A QT (+HT) + RXT pode tratar a doença residual adicional

Pacientes

- 4790 procedimentos de biópsia de LS (9/96 – 9/02)
- Critérios de exclusão:
 - Sarcoma
 - Neoplasia lobular
 - Carcinoma intracístico ou adenóide invasivo
 - Carcinoma in situ
 - Ausência de neplasia maligna
 - Axila clinicamente positiva
 - Tratamento neoadjuvante
 - Ausência de tamanho tumoral (Tx)
 - LS negativo
 - LS não identificado ou falso negativo
 - Não ter sido realizada linfadenectomia complementar

1075 procedimentos elegíveis

1075 procedimentos

Amostra de modelagem (N=702 procedimentos)

- Biópsias de LS de 12/9/96 – 24/4/01
- Desenvolvimento do modelo estatístico

Amostra de validação (N=373 procedimentos)

- Biópsias de LS de 25/4/01 – 20/9/02
- Aplicação e validação do modelo

Variáveis

- Idade
- Tamanho patológico
- Tipo histológico
- Multifocalidade
- Grau nuclear
- Invasão vaso-linfática (IVL)
- Receptor de estrógeno
- Número de LS positivos
- Número de LS negativos
- Método de detecção da metástase em LS
 - Somente IHQ
 - Cortes seriados
 - Rotina
 - Congelação

Análises Estatísticas

Análise Multivariada

- **Regressão Logística Binária**
- **Desenvolvimento dos Nomogramas**

Validação

- **Curva ROC**

- Projeto aprovado pela comissão de ética do MSKCC – Institutional Review Board (IRB)
- Banco de dados prospectivo de LS
- Todos os dados pessoais foram tornados anônimos antes da análise
- Desnecessário consentimento pós-infomado

Amostra de Modelagem (n=702)

- Idade*
- Tamanho*
- Tipo histológico*
- Multifocalidade*
- Grau nuclear*
- IVL*
- RE*
- Método de detecção da metástase em LS*
- Número de LS positivos*
- Número de LS negativos*

Análise Multivariada

Modelo estatístico e Nomograma e Software

Amostra de Validação (n=373)

- Tamanho*
- Tipo histológico*
- Multifocalidade*
- Grau nuclear*
- IVL*
- RE*
- Mét. Det. metástase LS*
- # LS positivos*
- # LS negativos*

Validação do Modelos/ Nomogramas

Nomograma com Congelação

Nomograma sem Congelação

- Congelação → Rotina

Metástases em Não-LS quando LS+

Estádio T	Não-LS +
≤ T1	<div>61% o LS era o único linfonodo positivo na axila</div>
T2 (≤ 3 cm)	43% (106/247)
T2 (> 3cm)	54% (63/106)
T3	89% (24/27)
Total	<div>39% (418/1075)</div>

Metástases em Não-LS quando LS+

Método de Detecção da Metástase no LS	Não-LS +
Somente IHQ	12% (10/81)
Cortes Seriados	13% (15/118)
Rotina H&E	46% (64/140)
Congelação	47% (349/736)
Total	39% (418/1075)

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma com congelação

Variável	β	Razão de Chance (e β)	95,0 % IC (Inferior–Superior)	p
Tamanho doTumor	0,293	1,341	1,130 – 1,591	0,001
Tipo de Tumor e Grau Nuclear				
Ductal, grau nuclear I vs. II	0,004	1,004	0,333 – 3,022	0.994
Ductal, grau nuclear I vs. III	0,233	1,263	0,411 – 3,879	0,683
Ductal, grau nuclear I vs. Lobular	0,096	1,101	0,330 – 3,672	0,875
Invasão Vásculo-Linfática				
Não	0	1		
Sim	0,537	1,711	0,189 – 2,461	0,003
Multifocalidade				
Não	0	1		
Sim	0,378	1,459	0,970 – 2,914	0,069
Receptor de Estrógeno				
Negativo	0	1		
Positivo	0,427	1,533	0,952 – 2,468	0,078
Método de detecção (Congelação não disponível)				
Congelação vs. IHQ	-2,040	0,130	0,053 – 0,319	<0,001
Congelação vs. Cortes seriados (H&E)	-1,491	0,225	0,114 – 0,443	<0,001
Congelação vs. Rotina	-1,128	0,324	0,166 – 0,630	<0,001
Número de LS Positivos	0,407	1,502	1,192 – 1,893	<0,001
Número de LS Negativos	-0,233	0,792	0,708 – 0,887	<0,001
Constante	-1,767	0,171		0,006

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma com congelação

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma com congelação

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma sem congelação

Variável	β	Razão de Chance (e β)	95,0 % IC (Inferior–Superior)	p
Tamanho doTumor	0,290	1,337	1,139 – 1,568	<0,001
Tipo de Tumor e Grau Nuclear				
Ductal, grau nuclear I vs. II	0,187	1,205	0,421 – 3,454	0,8
Ductal, grau nuclear I vs. III	0,504	1,655	0,567 – 4,829	0,4
Ductal, grau nuclear I vs. Lobular	0,345	1,411	0,446 – 4,467	0,6
Invasão Vásculo-Linfática				
Não	0	1		
Sim	0,522	1,685	1,187 – 2,391	0,003
Multifocalidade				
Não	0	1		
Sim	0,453	1,573	1,063 – 2,327	0,02
Receptor de Estrógeno				
Negativo	0	1		
Positivo	0,331	1,393	0,883 – 2,198	0,16
Método de detecção (Congelação não disponível)				
Rotina vs. IHQ	-1,647	0,193	0,087 – 0,427	<0,001
Rotina vs. Cortes seriados (H&E)	-1,431	0,239	0,122 – 0,468	<0,001
Número de LS Positivos	0,455	1,577	1,256 – 1,979	<0,001
Número de LS Negativos	-0,226	0,798	0,715 – 0,890	<0,001
Constante	-2,117	0,120		<0001

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma sem congelação

Modelo de metástase em linfonodo não-sentinela – Nomograma sem congelação

MS, 44a, setorectomia e biópsia de LS, CDI 1,5cm. AP – Grau Nuclear II, IVL+, Unifocal, 1 LS positivo, detectado só na IHQ, 0 LS negativos, RE (+)

Probabilidade de Metástase em Não-LS = ~14%

Macromedia Flash Player 6

File View Control Help

**Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center**

Breast Cancer Prediction Tool

? Frozen Section Performed: ☐

? Pathological size (cm):

? Tumor type and grade: ▼

? Number of positive SLN:

? SNL cancer detection method: ▼

? Number of negative SLN:

? Lymphovascular Invasion: ☐

? Multifocal: ☐

? Estrogen Receptor Positive: ☐

Calculate **Clear**

Results

Predicted Probability of Spread to
Additional Lymph Nodes:

Please print your results and discuss them with
your doctor.

Print

Help [Glossary](#) [FAQ](#)

[About](#) | [Website](#) | [Disclaimer](#) | [Contact Us](#) | [Restart](#)

©2004 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

www.nomograms.org

Como calcular a probabilidade de metástase em Não-LS ?

Atenção

Este modelo **NÃO** faz recomendações quanto à necessidade de complementação da linfadenectomia axilar, mas facilita a discussão com o paciente para decidir quanto a realização deste procedimento.

Discussão

Discussão

Eficácia do modelo

- O modelo pode ser classificado como bom

Área sob curva ROC = 0,77

Por analogia → Nota 7,7 (escala de 0-10)

- O modelo é inovador, não havendo similar na literatura

Discussão

Incidência de metástases em Não-LS

Presente estudo → 39%

Literatura → até 50%

- Grande casuística (1079 procedimentos)
- Em 61% somente o LS era positivo

Discussão

Fatores preditivos independentes de metástases em Não-LS

- Invasão vásculo-linfática
- Tamanho do tumor
- Multifocalidade
- Método de detecção de metástase em LS
- Número de LS positivos
- Número de LS negativos

Fatores preditivos de metástase em Não-LS

16 Estudos (1999-2004)

Variável	Multivariada	Univariada	Estudo
Tamanho da metástase	9	3	1-12
Tamanho do tumor	9	2	2,3,5,6,8-10,12-15
Invasão vásculo-linfática	3	1	1,5,9,10
Extensão extra-nodal	3	1	1,3,4,10
Número de LS positivos	1	2	7,15,16
Método de detecção da metástase	1	1	6,14
Número de LS negativos	1	0	5
Receptor de estrógeno	1	0	8

1. Abdessalam SF et al. *Am J Surg* 2001; 182:316-20.
2. Chu KU et al. *Ann Surg* 1999; 229:536-41.
3. Cserni G. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:532-8.
4. Fleming FJ et al. *J Clin Pathol* 2004; 57:73-6.
5. Hwang RF et al. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:248-54.
6. Kamath VJ et al. *Arch Surg* 2001; 136:688-92.
7. Rahusen FD et al. *Arch Surg* 2001; 136:1059-63.
8. Reynolds C et al. *J Clin Oncol* 1999; 17:1720-6.

9. Sachdev U et al. *Am J Surg* 2002; 183:213-7.
10. Turner RR et al. *Cancer* 2000; 89:574-81.
11. Viale G et al. *Cancer* 2001; 92:1378-84.
12. Weiser MR et al. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:145-9.
13. den Bakker MA et al. *J Clin Pathol* 2002; 5:932-5.
14. Teng S et al. *Am Surg* 2000; 66:574-8.
15. Wong SL et al. *Arch Surg* 2001; 136:563-8.
16. Jakub JW et al. *Am J Surg* 2002; 184:302-6.

Discussão

Fatores preditivos independentes de metástases em Não-LS

- Achados semelhantes na literatura
- Exceção de multifocalidade

Discussão

Valor terapêutico da linfadenectomia axilar

- NSABP B-04 → sem impacto na sobrevida
- ACOSOG – Z0011 (Em andamento)
 - Prospectivo e randomizado

Recidiva Axilar após Linfadenectomia (Esvaziamento Axilar)

Estudo	N	Follow-up Mediano (Meses)	Recidiva Axilar N (%)
Haagensen 1986	935	ND	2 (0,2)
Fisher 1985	654	54	8 (1,2)
Fowble 1989	914	40	17 (1,9)
Veronesi 1990	1232	72	0
Siegel 1990	259	27	2 (0,8)
Recht 1991	420	77	9 (2,1)
Halverson 1993	309	55	1 (0,3)
Chua 2002	782	88	8 (1,0)
Louis-Sylvestre 2004	320	180	5 (1,6)
Total	5825	27–180	52 (0,9)

Naik, AM et al. Ann Surg 2004;240:462-71.

Recidiva axilar após LS NEGATIVO e sem esvaziamento axilar

Estudo	N	Follow-up Mediano (Meses)	Recidiva Axilar N (%)
Giuliano 2000	67	39	0
Veronesi 2001	285	14	0
Roumen 2002	100	24	1 (1,0)
Reitsamer 2002	116	22	0
Chung 2002	206	26	3 (1,4)
Veronesi 2003	167	46	0
Blanchard 2003	685	29	1 (0,1)
Winchester 2004	614	28	1 (0,16)
Janssen 2004	401	26	2 (0,5)
Naik 2004	2340	31	3 (0,12)
Total	4981	14–46	11 (0,22)

Recidiva axilar após LS POSITIVO e sem esvaziamento axilar

Estudo	N	Follow-up Mediano (Meses)	Recidiva Axilar N (%)
Gunther 2003	46	39	0
Fant 2003	31	14	0
Winchester 2004	73	24	0
Naik 2004	210	25	3 (1,4)
Total	360	14–39	3 (0,8)

Comparação entre as taxas de recidivas

Recidiva Axilar	Tratamento		p
	Convencional (n = 3798)	Não Convencional (n = 210)	
Como 1º Evento	2	1	NS
Coincidente com recidiva na mama	3	1	NS
Coincidente com recidiva à distância	2	1	NS
Total	7 (0,18 %)	3 (1,4 %)	0,013

Conclusões

Conclusões

Os modelos e os softwares desenvolvidos mostraram-se eficazes para definir a probabilidade de metástases em LS e Não-LS.

Conclusões

Os fatores preditivos independentes associados à metástase em LS foram:

- Tipo histológico
 - Invasão vásculo-linfática
 - Tamanho do tumor
 - Localização do tumor
 - Idade
 - Grau Nuclear
 - Multifocalidade

Conclusões

Os fatores preditivos independentes associados à metástase em Não-LS foram:

- Invasão vaso-linfática
- Tamanho do tumor
- Multifocalidade
- Método de detecção de metástase em LS
- Número de LS positivos
- Número de LS negativos

Conclusões

O estudo anatomopatológico mais detalhado, com cortes seriados e IHQ para células epiteliais, aumentou a identificação de metástases em LS.

AGRADECIMENTOS

FMUSP

Prof. Dr. Ruy G. Bevilacqua

Estatística - MSKCC

Michael Kattan, MS, PHD

RSA - MSKCC

Jane V. Fey, MPH

Kristen Polo, BS

Sara Raboy, BS

Leyat Tropen, BS

Joanna Winawer, BS

Pathologia - MSKCC

Lee K. Tan, MD

Mastologia - MSKCC

Kimberly J. Van Zee, MS MD

Patrick I. Borgen, MD

Hiram S. Cody III, MD

Alexandra S. Heerdt, MD

Jeanne A. Petrek, MD (*in memoriam*)

Leslie L. Montgomery, MD

Elisa Port, MD

Virgilio Sacchini, MD

Outros

VinhaNet

Marco Skita