HELIO RUBENS DE OLIVEIRA FILHO

**Predição do comprometimento metastático axilar
em pacientes com câncer de mama em estágio inicial
de acordo com o subtipo imunoistoquímico,
idade e tamanho tumoral**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Marcos Desidério Ricci

SÃO PAULO

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira Filho, Helio Rubens de

Predição do comprometimento metastático axilar em pacientes com câncer de mama em estágio inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico, idade e tamanho tumoral / Helio Rubens de Oliveira Filho. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia .

Orientador: Marcos Desidério Ricci.

Descritores: 1.Neoplasias da mama 2.Perfilação da expressão gênica
3.Linfadenectomia 4.Imunoistoquímica 5.Biópsia de linfonodo sentinela

USP/FM/DBD-065/11

DEDICATÓRIA

À Andrea, minha esposa, amiga, companheira e motor para que eu corra atrás dos meus objetivos. Te amo. Muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Helio Rubens de Oliveira. Professor, amigo e acima de tudo pai! Seus ensinamentos práticos e teóricos em todos os aspectos da minha renderam frutos.

À Ângela. Minha mãe, palavra que dispensa comentários! Amor incondicional. Obrigado por tudo!

À Elisangela, minha irmã. Exemplo de pessoa. Sua força me dá força!

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Edmund Chada Baracat. Professor titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Por seus ensinamentos e maestria;

Ao Dr. Marcos Desidério Ricci, orientador da minha dissertação de mestrado. Meu eterno obrigado pela dedicação, paciência, competência e exemplo de carreira acadêmica;

Ao Dr. José Roberto Filassi, chefe do setor de Mastologia e amigo. Obrigado pelo aprendizado;

Ao Dr. Guilherme Novita Garcia. Amigo e contribuidor do banco de dados dessa dissertação;

Ao Professor Afonso Celso Pinto Nazário e aos Drs. José Roberto Morales Piato e Carlos Alberto Ruiz pela imensa ajuda e colaboração na elaboração dessa dissertação no momento da qualificação;

Ao Professor José Aristodemo Pinotti, *In Memoriam*, pela contribuição de pacientes para a realização desse mestrado;

Ao Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por tantos ensinamentos;

A Dra. Filomena Marina Carvalho e todo Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela avaliação dos espécimes cirúrgicos;

À Cláudia, do setor de pós graduação da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação na montagem dessa dissertação.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas / símbolos / siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos / figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1	Fatores preditores do estado linfonodal	7
3.1.1	Exame clínico	7
3.1.2	Idade.....	8
3.1.3	Exames de imagem	10
3.1.4	Amostragem axilar	12
3.1.5	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons de fluordeoxiglicose (F-18) – PET-CT	13
3.1.6	Diâmetro tumoral	14
3.1.7	Receptores hormonais (Estrogênio e Progesterona).....	18
3.1.8	Oncoproteína HER 2	21
3.1.9	Grau histológico.....	23
3.1.10	Invasão angiolinfática	24
3.2	Estado linfonodal.....	26
3.3	Biópsia do linfonodo sentinela.....	28
3.4	Caracterização molecular do câncer de mama	31
3.5	Mecanismos de disseminação metastática linfonodal axilar	36

4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	38
4.1	Casuística	39
4.2	Métodos	40
4.2.1	Idade.....	41
4.2.2	Análise anatomopatológica dos espécimes.....	41
4.2.3	Tamanho do tumor	41
4.2.4	Técnica de identificação do linfonodo sentinela.....	42
4.2.5	Análise histopatológica dos linfonodos axilares e do linfonodo sentinela.....	42
4.2.6	Análise do receptor de estrogênio, progesterona e oncoproteína HER 2 dos espécimes.....	44
4.2.7	Subdivisão do carcinoma mamário pela imunoistoquímica.....	46
4.2.8	Análise Estatística	47
4.2.9	Aspectos Éticos	47
5	RESULTADOS.....	49
6	DISCUSSÃO.....	55
7	CONCLUSÕES.....	62
8	ANEXOS	64
	Anexo 1 - Aprovação do CAPPesq	65
	Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo	66
	Anexo 3 - Classificação TNM	76
9	REFERÊNCIAS.....	77

LISTAS

ABREVIATURAS / SÍMBOLOS / SIGLAS

AJCC	American Joint Comitee on Cancer – Comitê misto americano do câncer
cDNAs	Cópias de DNA
CISH	Chromogenic In Situ Hybridization – Hibridização Cromogênica In Situ
cm	Centímetros
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Grupo Oriental de Oncologia Cooperativa
EGFR	Epidermal growth factor receptor – Receptor do fator de crescimento epidérmico
F18	Flúor-18
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization – Hibridização Fluorescente In Situ
HE	Hematoxilina e Eosina
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2 – Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
IBCSG	International Breast Cancer Study Group – Grupo Internacional de Estudo do Câncer de Mama
IC	Intervalo de Confiança
IHQ	Imunoistoquímica
Ki67	Proteína marcadora de proliferação celular
LND -	Linfonodos não metastáticos
LND +	Linfonodos metastáticos
LND	Linfonodos
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – Projeto Nacional (Estados Unidos da América) de adjuvância cirúrgica mamária e intestinal

Odds ratios	Razão de chances
OR	Odds Ratio
P53	Proteína 53 (gene supressor tumoral)
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1 – Inibidor do ativador de plasminogênio
PET-CT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha polypeptide – Polipeptídeo alfa catalítico Fosfatidilinositol 3 quinase
RE	Receptor de estrogênio
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results – Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais.
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
T1	Tumores entre 0 – 2 centímetros
T2	Tumores entre 2 – 5 centímetros
TMA	Tissue microarray – Microvarredura tecidual

TABELAS

Tabela 1 -	Probabilidade de metástase linfonodal axilar no carcinoma mamário menor que 2 cm correlacionado com a idade da paciente.	8
Tabela 2 -	Comparação entre faixa etária e probabilidade de metástase linfonodal axilar.	10
Tabela 3 -	Sensibilidade da ultrassonografia axilar em predizer o estado axilar linfonodal pelo tamanho e pela morfologia do linfonodo.	11
Tabela 4 -	Sensibilidade e especificidade do F18 PET-CT em predizer o estado linfonodal axilar.	14
Tabela 5 -	Relação entre diâmetro tumoral no câncer de mama e metástase linfonodal axilar.	15
Tabela 6 -	Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama inicial e a probabilidade de comprometimento metastático linfonodal.	16
Tabela 7 -	Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama com sobrevida global em 5 anos de pacientes com axila não metastática.	17
Tabela 8 -	Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama e sobrevida global em 20 anos de pacientes com axila não metastática.	17
Tabela 9 -	Sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos no câncer de mama de acordo com o estado do receptor hormonal.....	19
Tabela 10 -	Probabilidade de acometimento linfonodal axilar de acordo com a característica dos RH.....	21
Tabela 11 -	Correlação entre metástase linfonodal axilar no câncer de mama e sobrevida global em 5 anos.....	26
Tabela 12 -	Incidência cumulativa em 10 anos para recorrência em tumores menores que 2 cm.	27
Tabela 13 -	Recidiva loco-regional em 10 anos.....	28
Tabela 14 -	Classificação imunoistoquímica dos tumores segundo Nielsen et al.....	34

Tabela 15 - Distribuição dos subtipos de câncer de mama classificados de acordo com sua expressão imunoistoquímica.....	34
Tabela 16 - Prevalência dos subtipos imunoistoquímicos segundo Lee et al.	35
Tabela 17 - Prevalência dos subtipos imunoistoquímicos	50
Tabela 18 - Metástase axilar segundo a faixa etária e tamanho tumoral separada por subtipo imunoistoquímico.	53
Tabela 19 - Correlação entre variáveis e metástase axilar com razão de verossimilhança	54

GRÁFICOS / FIGURAS

Gráfico 1 -	Correlação entre probabilidade de metástase linfonodal axilar no câncer de mama com a idade da paciente	9
Gráfico 2 -	Probabilidade de metástase linfonodal de acordo com o grau histológico.	24
Gráfico 3 -	Probabilidade de metástase linfonodal axilar correlacionada com a presença de invasão angiolímfática e tumores menores que 2 cm.	25
Figura 1 -	Demonstração do linfonodo sentinela corado com azul.	28

RESUMO

Oliveira Filho HR. *Predição do comprometimento metastático axilar em pacientes com câncer de mama em estágio inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico, idade e tamanho tumoral* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 93 p.

INTRODUÇÃO: O aprimoramento dos métodos de rastreamento e a conscientização da população geral contribuíram para o diagnóstico cada vez mais precoce do câncer de mama e proporcionou, juntamente com o avanço na terapêutica, altas taxas de sobrevida. O estado do acometimento axilar por metástase é um dos principais fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama, particularmente naquelas com diagnóstico em estágio inicial. Na última década, esforços científicos foram direcionados para simplificar a amostragem dos linfonodos axilares, diminuindo a morbidade, mas respeitando os princípios oncológicos. Nesse sentido, a biópsia do linfonodo sentinela foi considerada o avanço mais importante. Ao se obter um método preditor do estado axilar, que apresente os benefícios da abordagem padrão – dissecação axilar e biópsia de linfonodo sentinela – porém sem seus efeitos colaterais e que seja facilmente reproduzível, realizaremos um grande avanço na avaliação e terapêutica do câncer de mama inicial. **MÉTODOS:** Foi realizado estudo transversal retrospectivo com base nos prontuários de pacientes com câncer de mama invasivo, não metastático, com qualquer idade, atendidas entre 1999 e 2007 no Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica Professor José Aristodemo Pinotti, cujo estudo histopatológico e imunoistoquímico foi supervisionado por um único médico patologista. Realizamos uma subdivisão imunoistoquímica dos tumores, sendo considerado luminal A os tumores com receptores hormonais positivos e HER 2 negativo; luminal B os com receptores hormonais positivos e HER 2 positivo; HER 2 as pacientes com receptores hormonais negativos e HER 2 positivo e triplo negativo aquelas com receptores hormonais e HER 2 negativos. Correlacionamos esses subtipos com as variáveis clínicas idade e tamanho tumoral para prever a probabilidade de acometimento linfonodal axilar. **RESULTADOS:** Duzentos e trinta e nove casos foram analisados. No subtipo luminal A, a possibilidade de metástase foi maior quanto menor a idade da paciente e maior o tamanho do tumor. Essa foi a única associação que apresentou diferença estatisticamente significativa. As pacientes que possuíam tumores triplo negativo tiveram, aproximadamente, 90% menos chance de metástase linfonodal que as pacientes com tumor luminal A. **CONCLUSÕES:** As pacientes com tumor luminal A apresentaram, significativamente, maior probabilidade de metástase linfonodal axilar. As pacientes com tumores triplo negativo, com idade superior a 55 anos ou tumores menores que 2 cm, revelaram menor probabilidade de metástase axilar.

Descritores: 1.Neoplasias da mama 2.Perfilação da expressão gênica 3.Linfadenectomia 4.Imunoistoquímica 5.Biópsia de linfonodo sentinela

SUMMARY

Oliveira Filho HR. *Prediction of metastatic axillary lymph node in patients with breast cancer in early stages according to the immunohistochemical subtype, age and tumor size* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 93 p.

INTRODUCTION: The improvement of screening methods and awareness of general population contributed to the increasingly early diagnosis of breast cancer and provided, together with advances in therapy, high survival rates. The status of axillary involvement is a major prognostic factor in patients with breast cancer, particularly those with early stage. In the last decade, research efforts were directed to simplify the sampling of axillary lymph nodes, decreasing the morbidity, but respecting the oncological principles. In this sense, the sentinel lymph node biopsy was considered the most important advance. If we obtain a method to predict the axillary status, with the benefits of the standard approach - axillary dissection and sentinel lymph node biopsy - without its side effects and easily reproducible, we will hold a major advance in the assessment and treatment of early breast cancer.

METHODS: We conducted a retrospective cross-sectional study based on records of patients with invasive breast cancer, non metastatic, with any age, treated between 1999 and 2007 in the breast cancer Sector of the Gynecology Discipline of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of São Paulo and Private Clinic of Professor José Aristodemo Pinotti, whose histopathological studies were supervised by a single pathologist. We performed an immunohistochemical subdivision of the tumors, and considered luminal A tumors with positive hormonal receptors and negative HER 2, luminal B with positive hormonal receptors and positive HER 2, HER 2 patients with negative hormonal receptors and positive HER 2 and the triple-negative those with negative hormonal receptors and HER 2. Those subtypes were correlated with the clinical variables age and tumor size in predicting the likelihood of axillary lymph node involvement.

RESULTS: Two hundred and nine cases were analyzed. In the luminal A, the possibility of axillary metastasis was higher in the younger patients and larger tumors. That was the only combination that showed statistically significant difference. The patients who had triple-negative tumors had approximately 90% less chance of lymph node metastasis than patients with tumors luminal A.

CONCLUSIONS: The patients with luminal A tumors showed a significantly association with greater likelihood of axillary lymph node metastasis. The patients with triple negative tumors, age over 55 years or tumors smaller than 2 cm showed a lower likelihood of axillary lymph node metastasis.

Descriptors: 1.Breast neoplasms 2.Gene expression profiling 3.Lymphadenectomy 4.Immunohistochemistry 5.Sentinel lymph node biopsy

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência no sexo feminino, precedida apenas pelo câncer de pele não melanoma. No Brasil, estima-se que 49.240 mulheres serão acometidas pelo câncer de mama em 2010, sendo, dentre os tumores malignos, o principal responsável pela mortalidade entre as mulheres, seguida pelo câncer de estômago e colo uterino.¹

As hipóteses sobre a fisiopatologia do câncer de mama modificaram-se muito nos últimos anos, passando por teorias que defendiam ser uma doença progressiva de disseminação linfática por toda a mama, antes da metástase linfonodal e sistêmica, defendida por William Halsted, a teorias que defendiam a metástase seletiva para linfonodos axilares e disseminação sistêmica sem necessidade do envolvimento de toda glândula mamária, defendida por Bernard Fisher.^{2, 3} A evolução do conhecimento fisiopatológico do câncer de mama permitiu o aprimoramento da sua terapêutica, passando de tratamentos mutiladores, que objetivavam o máximo controle local, para cirurgias conservadoras, que obtiveram as mesmas taxas de sobrevida global em estudos randomizados.^{4,5} Os linfonodos axilares, que outrora foram considerados a principal via de disseminação das neoplasias mamárias, com potencial sede de desenvolvimento secundário do carcinoma mamário, tinham a linfonodectomia axilar total como parte do tratamento cirúrgico dessa doença objetivando a cura. Atualmente, a linfonodectomia

axilar visa a pesquisar a disseminação regional, contribuindo para o estadiamento e estabelecimento prognóstico da doença.⁶

A ampliação dos programas de rastreamento para câncer de mama contribuiu para o diagnóstico cada vez mais precoce, e proporcionou, juntamente com o avanço na terapêutica, altas taxas de sobrevida global e diminuição das taxas de mortalidade em diversos países desenvolvidos.⁷

Atualmente, o tratamento primário do câncer de mama de estágio inicial é feito por meio da cirurgia mamária radical ou conservadora e linfonodectomia axilar total ou seletiva, por meio da biópsia do linfonodo sentinela.⁸ A linfonodectomia axilar total é preferencialmente realizada quando o linfonodo sentinela é metastático ou quando a axila é clinicamente suspeita para metástase.⁶ Outros métodos não cirúrgicos para prever com precisão o estado axilar, como a ultrassonografia, linfocintilografia, tomografia ou o exame clínico, demonstraram ser ineficientes.^{9,10}

2 OBJETIVOS

Avaliar, em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, o comprometimento metastático linfonodal de acordo com o subtipo imunoistoquímico, o tamanho tumoral e a idade da paciente na época do diagnóstico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FATORES PREDITORES DO ESTADO LINFONODAL

3.1.1 Exame Clínico

A palpação da região axilar faz parte do exame físico mamário. A palpação de uma linfonodomegalia axilar sempre requer associação a manifestações clínicas da paciente, seja para diagnosticar doenças sistêmicas que possam causar linfonodomegalia axilar, como linfoma, SIDA, mononucleose e tuberculose, seja para confirmar a disseminação metastática de um adenocarcinoma, sendo o sítio primário mais comum a mama. O problema na predição de metástase axilar pelo exame clínico encontra-se na dependência da experiência do médico examinador, e no biotipo da paciente.¹¹

Silverstein et al. demonstraram num estudo com mais de 2.000 pacientes que o tumor palpável é um preditor independente de metástase linfonodal axilar.¹¹

De maneira geral, a predição de metástase linfonodal axilar apresenta uma baixa sensibilidade, de 15 % a 60 %, e uma especificidade aproximada de 68%, de acordo com dados de séries clínicas.^{12, 13}

3.1.2 Idade

A idade da paciente é um preditor adicional de metástase linfonodal axilar.²⁰ Uma análise de 4 séries de estudos demonstrou que a probabilidade de metástase linfonodal axilar em tumores menores que 2 cm é inversamente proporcional à idade da paciente, principalmente após os 60 anos de idade (Tabela 1).¹⁴

Tabela 1 - Probabilidade de metástase linfonodal axilar no carcinoma mamário menor que 2 cm correlacionado com a idade da paciente¹⁴

	< 40 anos	40 – 60 anos	> 60 anos	p
Maibenco et al.*	22,6%	15%	11,5%	< 0,001
Olivotto et al.	44%	39,2%	30,6%	< 0,0001
Cutuli et al.	30,3%	25,8%	22,4%	

*Tumores < 1 cm

A idade da paciente, no momento do diagnóstico, também provou ser um importante fator prognóstico.¹⁵ Dados analisados por regressão logística demonstraram que a probabilidade de acometimento linfonodal diminui com

o avançar da idade até os 70 anos, quando a probabilidade aumenta em relação direta com a idade (Gráfico 1), tendo como provável causa nas pacientes com mais de 70 anos a diminuição de mecanismos de defesa imune relacionados à idade, que proporciona metástases linfonodais mais precoces.¹⁵

Gráfico 1 – Correlação entre probabilidade de metástase linfonodal axilar no câncer de mama com a idade da paciente¹⁵

Porém, outro estudo observacional com mais de 4.000 pacientes realizado por Viale et al. não demonstrou diferença estatística na idade como preditor de metástase linfonodal axilar (Tabela 2).¹⁶

Tabela 2 - Comparação entre faixa etária e probabilidade de metástase linfonodal axilar.¹⁶

Idade	Razão de Verossimilhança Multivariado (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
0 – 35	Referência	
36 – 45	0,95 (0,64 – 1,42)	0,816
46 – 55	1,02 (0,69 – 1,51)	0,907
56 – 65	0,84 (0,57 – 1,24)	0,376
> 65	0,74 (0,49 – 1,11)	0,146

A associação entre idade e risco de metástase linfonodal axilar não é grande. Uma diferença etária de 20 anos corresponde a uma redução de 17% no risco de metástase axilar.¹⁷ Esse resultado corrobora com estudos observacionais que indicam que o carcinoma mamário é mais agressivo em jovens e que essa agressividade não é explicada pelo tamanho do tumor, grau ou receptores hormonais, mas pelo efeito promotor decorrente do maior nível de estrogênio endógeno livre.¹⁷

Sabe-se que o prognóstico do câncer de mama é pior em pacientes jovens, principalmente aquelas com menos de 35 anos, mesmo após ajustes para outros fatores prognósticos.^{18, 19}

3.1.3 Exames de Imagem

Dentre os métodos de imagem utilizados para avaliar o estado axilar na paciente com câncer de mama, a ultrassonografia é, com muita

vantagem, o mais utilizado.²⁰ A ultrassonografia mamária, como parte da propedêutica pré-operatória do câncer de mama, é utilizada para avaliar o estado axilar, porém com eficácia contestada.²¹

Numa das maiores revisões sistemáticas já realizadas sobre o tema, Alvarez et al. registraram impressões da associação entre os dados de predição do estado axilar por meio do ultrassom, com dados da linfonodectomia axilar e com a biópsia do linfonodo sentinela. Eles estimaram a sensibilidade e a especificidade do ultrassom axilar em pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa utilizando duas variáveis como análise: tamanho e morfologia dos linfonodos. Os dados obtidos são apresentados na tabela a seguir (Tabela 3):²¹

Tabela 3 - Sensibilidade da ultrassonografia axilar em predizer o estado axilar linfonodal pelo tamanho e pela morfologia do linfonodo²¹

	Sensibilidade	Especificidade
Análise por tamanho	48,8 % - 87,1 %	55,6 % - 97,3 %
Análise por morfologia	26,4 % - 75,9 %	88,4 % - 98,1 %

Tais dados definem que a ultrassonografia axilar é moderadamente sensível e com uma boa especificidade para predizer o estado linfonodal axilar.

Porém, para que a ultrassonografia axilar aumente a sensibilidade e tenha uma especificidade perto de 100%, é necessário que seja acompanhada pela biópsia percutânea linfonodal axilar, o que dificulta e encarece muito a utilização do método. Mesmo a US com PAAF não chega a ter especificidade de 100%.²¹

3.1.4 Amostragem axilar

Em meados da década de 80, um grupo de Edimburgo na Escócia avaliou a acurácia da amostragem aleatória dos linfonodos axilares, com base na exérese de quatro linfonodos para predição do estado axilar com o intuito de diminuir a morbidade cirúrgica. Quatrocentos e dezessete pacientes foram randomizados e, ao final do estudo, eles obtiveram a mesma acurácia da dissecação axilar na predição de linfonodos metastáticos quando realizaram a amostragem de quatro linfonodos.²²

Após seguimento de, aproximadamente, 10 anos, a técnica da amostragem de quatro linfonodos axilares foi comparada com o grupo submetido à dissecação axilar, tendo observado um aumento, porém sem significância estatística, na taxa de recorrência locorregional no grupo submetido à dissecação axilar (21 % *versus* 12 %), provavelmente devido ao grupo dessas pacientes não terem realizado radioterapia adjuvante. Ao se analisar somente a recidiva axilar, o grupo de pacientes que realizou

amostragem teve uma mínima diferença (3 % *versus* 5,4 %) a mais de recidivas.²²

Após esses estudos, o grupo de Edimburgo concluiu que em pacientes com câncer de mama operável, a mastectomia com dissecação axilar fornece o mesmo controle que a mastectomia com amostragem de quatro linfonodos axilares.²²

Apesar dos resultados encontrados, tal procedimento não foi incorporado em outros centros, provavelmente por falta de padronização da metodologia fora de Edimburgo.

3.1.5 Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons de fluordeoxiglicose (F-18) – PET-CT

O F18 PET-CT é um exame em que as células com alto consumo e metabolismo de glicose, padrão comum das células neoplásicas, absorvem a glicose marcada com Flúor-18 e os pósitrons emitidos por essa molécula são captados por um tomógrafo que, ao final, elabora uma imagem anatômica e fisiológica do pacientes.

Inúmeros estudos foram utilizados para estimar a acurácia do F18 PET-CT em determinar o estado axilar linfonodal em pacientes com câncer de mama. Van de Hoeven et al. submeteram 70 pacientes com câncer de mama à realização do F18 PET-CT torácico, que foram analisados por 3

médicos interpretadores independentes e os resultados foram contrastados com os achados cirúrgicos – linfonodectomia axilar ou biópsia de linfonodo sentinela. O método teve baixa sensibilidade (25%) e alta especificidade (97%).²³

Tal achado apresenta sensibilidade discordante de outros estudos que estimaram a predição do estado linfonodal axilar no câncer de mama pelo F18 PET-CT (Tabela 4):²³

Tabela 4 - Sensibilidade e especificidade do F18 PET-CT em predizer o estado linfonodal axilar²³

Estudo	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)
Avril et al. 1996	79% (58% - 93%)	100% (81% - 100%)
Adler et al. 1997	95% (75% - 100%)	66% (47% - 81%)
Utech et al. 1996	100% (92% - 100%)	75% (64% - 84%)
Smith et al. 1998	91% (70% - 99%)	97% (87% - 100%)
Yutani et al. 2000	50% (25% - 75%)	100% (79% - 100%)
Greco et al. 2001	94% (86% - 98%)	86% (78% - 92%)

3.1.6 Diâmetro tumoral

Existe uma relação já estabelecida de probabilidade de metástase linfonodal e tamanho tumoral (Tabela 5).²⁴

Tabela 5 - Relação entre diâmetro tumoral no câncer de mama e metástase linfonodal axilar²⁴

Diâmetro Tumoral (cm)	Número de Pacientes	Linfonodos Axilares Negativos (%)	Linfonodos Axilares Positivos (%)
0,1 – 0,5	147	71,4	28,6
0,6 – 1,0	960	75,3	24,7
1,1 – 2,0	4044	65,9	34,1
2,1 – 3,0	3546	57,3	42,1
3,1 – 4,0	1917	49,9	50,1
4,1 – 5,0	1135	43,5	56,5
> 5,0	1232	35,5	64,5

Silverstein et al. descreveram que a probabilidade de encontrar linfonodos axilares metastáticos é diretamente proporcional ao tamanho do tumor, sendo que tumores menores que 0,5 cm apresentam probabilidade de, aproximadamente, 3% de acometimento linfonodal, enquanto os maiores têm probabilidades que variam de 17% a 60%.²⁵

Cutuli et al., numa análise de 893 pacientes com tumores iniciais – menores que 3 cm –, também observaram uma probabilidade de acometimento metastático linfonodal proporcional ao diâmetro tumoral, como ilustra a tabela a seguir (Tabela 6):¹⁴

Tabela 6 - Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama inicial e a probabilidade de comprometimento metastático linfonodal.¹⁴

Diâmetro tumoral histológico	Taxa de comprometimento linfonodal axilar
0 – 9,9 mm	11,1 %
10 – 14,9 mm	17,7%
15 – 19,9 mm	26,5%
20 – 24,9 mm	30,1%
25 – 29,9 mm	36%

Com base nesses dados, o diâmetro tumoral é classicamente caracterizado como o fator independente de maior impacto na predição de metástase linfonodal axilar.¹⁶

A probabilidade de metástase sistêmica também cresce numa relação linear com o tamanho do tumor. Estima-se que, aproximadamente, 15% das pacientes com tumores menores que 1,1 centímetros (cm), e 60% daquelas com diâmetro maior que 5,5 cm, tenham alguma forma de metástase.²⁶

A sobrevida global das pacientes também é diretamente relacionada ao tamanho tumoral. Dados do “SEER Database” – *Surveillance Epidemiology and End Results* – uma base de dados dos Estados Unidos de vigilância epidemiológica, demonstrou que, dentre 13.464 pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida em 5 anos foi diretamente relacionada com o tamanho tumoral (Tabela 7).²⁴

Tabela 7 - Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama com sobrevida global em 5 anos de pacientes com axila não metastática.²⁴

Diâmetro tumoral	Sobrevida em 5 anos
Menores que 1 cm	99%
Entre 1 cm e 3 cm	89%
Entre 3 cm e 5 cm	86%

Esta associação persiste em seguimento mais longo, como demonstrado por Rosen et al., que correlacionaram o tempo livre de doença com o tamanho tumoral num seguimento de 20 anos (Tabela 8).²⁷

Tabela 8 - Correlação entre diâmetro tumoral no câncer de mama e sobrevida global em 20 anos de pacientes com axila não metastática.²⁷

Diâmetro Tumoral	Sobrevida livre de doença em 20 anos
Menores que 1 cm	88%
Entre 1,1 cm e 3 cm	72%
Entre 3,1 cm e 5 cm	59%

Também foi observado que o tempo médio para o surgimento de metástases à distância diminui conforme aumenta o tamanho do tumor.^{24, 27,}

28, 29

Para pacientes sem metástase axilar, o tamanho tumoral é o principal fator prognóstico.

3.1.7 Receptores hormonais (Estrogênio e Progesterona)

O receptor de estrogênio (RE) localiza-se no núcleo celular, podendo mediar a transcrição de genes específicos que contenham elementos de resposta hormonal. A expressão do receptor de progesterona (RP) é regulada pelos estrogênios. De tal modo, existem estudos sugerindo que tumores positivos para RP respondem à terapêutica hormonal, mesmo na ausência do RE positivo.^{30, 31} Enquanto o efeito prognóstico da presença de receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) é modesto, tumores com ausência de receptores hormonais são associados à recorrência precoce e pior sobrevida que tumores positivos para receptores hormonais.^{32, 33} O valor preditivo de tal ocorrência é muito forte, provavelmente o fator preditivo individual mais forte no câncer de mama. A presença de receptores hormonais (RH) positivos é preditor de benefício da terapia hormonal.

Atualmente, a detecção dos RH é realizada através da imunoistoquímica (IHQ), sendo definido como tumores com positividade para RH aqueles que apresentam mais que 10% dos núcleos positivos à IHQ. Alguns raros casos, estima-se ao redor de 5%, podem apresentar RP positivo e RE negativo. Tal achado é definido como biologicamente impossível, visto que os RP são dependentes dos RE e, quando isso é encontrado, o tumor é definido como RH sensível.³²

A avaliação do prognóstico das pacientes com carcinoma de mama com RH positivo é difícil de ser realizada, pois deve ser feita na ausência de um tratamento hormonal adjuvante. O estudo B-06 do NSABP randomizou mulheres com câncer de mama de estágio inicial, submetidas à mastectomia, setorectomia e setorectomia com radioterapia. Nenhum tratamento adjuvante sistêmico foi realizado e essas pacientes foram observadas por um período de 5 anos. Após o término desse período, eles observaram um número absoluto menor de recidiva de doença (74% RE + e 66% RE -) e da sobrevida global (92% RE + e 82% RE -) nas pacientes com doença sensível ao receptor estrogênico, como demonstrado na Tabela 9.³⁴

Tabela 9 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos no câncer de mama de acordo com o estado do receptor hormonal.³⁴

Estado do Receptor Hormonal	Sobrevida livre de doença em 5 anos	Sobrevida global em 5 anos
RE +	74%	92%
RE -	66%	82%

Porém, estudos de maior seguimento demonstraram que o melhor prognóstico dos carcinomas com RH positivo é somente observado nos primeiros três anos de seguimento da doença. Após esse período, o prognóstico se torna semelhante, sugerindo que a doença RH positiva não é

menos agressiva e sim uma doença mais indolente, com uma velocidade de crescimento menor que necessita tempo maior para recorrência.³⁵

O significado prognóstico dos RH é limitado. O seu uso ótimo é como fator preditivo pelo benefício da terapia hormonal adjuvante.

Em pacientes portadoras de tumores maiores que 5 cm, Fields et al., numa análise que incluiu mais de 12.000 pacientes, observaram que as pacientes com RH positivos, apesar de apresentarem melhor sobrevida que aquelas com RH negativos, tiveram maior probabilidade de metástase linfonodal axilar.³⁶

Viale et al. demonstraram numa análise multivariada, realizada numa única instituição, que o receptor de progesterona é um preditor independente de metástase linfonodal axilar. Pacientes que apresentam esse receptor têm chance 27% maior de apresentar disseminação axilar.¹⁶ A mesma evidência foi encontrada por Tan et al., que, analisando 380 pacientes com câncer de mama inicial em Singapura, observaram uma prevalência maior de metástase linfonodal axilar em pacientes com carcinoma mamário sensível à progesterona.³⁷

Quando analisada a associação de receptores de estrogênio e progesterona, Gann et al. demonstraram que, quando os tumores não são sensíveis aos receptores hormonais, a probabilidade de metástase linfonodal axilar é menor (Tabela 10).¹⁷

Tabela 10 - Probabilidade de acometimento linfonodal axilar de acordo com a característica dos RH¹⁷

Estado RE / RP	Razão de verossimilhança	Intervalo de Confiança
ER + / PR +	1,00	-
ER + / PR -	1,00	0,89 – 1,13
ER - / PR +	0,89	0,75 – 1,05
ER - / PR -	0,82	0,74 – 0,91

3.1.8 Oncoproteína HER2

É um receptor transmembrana tirosina quinase com homologia parcial que normalmente regula o crescimento e sobrevivência celular. Este receptor consiste de um domínio extracelular de ligação, um segmento transmembrana (lipofílico) e um funcional de domínio intracelular tirosina-quinase. O domínio tirosina-quinase é ativado pelos dois homodímeros e heterodímeros, geralmente induzidos por um ligante. A superexpressão ou mutação do receptor pode induzir a dimerização. Uma vez ativado, as cascatas de transdução de sinal destes receptores celulares promovem proliferação e sobrevivência celular.³⁸

A superexpressão do HER2 é visto em, aproximadamente, 20 a 30% dos casos de câncer de mama.³⁹ A amplificação do gene é medida através de IHQ e, nos casos duvidosos, o resultado pode ser obtido através de testes de hibridização por fluorescência (FISH) ou de hibridização

cromogênica *in situ* (CISH).⁴⁰ Estudos comparando a acurácia do teste de FISH com o teste de CISH para determinar a positividade do receptor HER2 demonstraram que o CISH, um teste mais fácil de ser reproduzível e economicamente mais viável, apresenta praticamente a mesma acurácia, com concordância de, aproximadamente, 95%.⁴⁰ A positividade do HER2 se correlaciona com um câncer de fenótipo mais agressivo que pressagia um pior prognóstico.^{39, 41, 42}

O HER2 é também um importante fator preditivo que seleciona quais pacientes seriam sensíveis ao tratamento com trastuzumab, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER2. Estudos demonstram que pacientes com câncer de mama HER2 tratadas com trastuzumab apresentam taxas de resposta de, aproximadamente, 40%.⁴³

A superexpressão do HER2 é um fator prognóstico associado com maior agressão tumoral e pior sobrevida global, porém sua melhor aplicação se relaciona em prever a resposta ao agente monoclonal trastuzumab.^{39, 41, 42, 44}

Os tumores HER2 positivos tendem a ter mutação no gene p53 e, com isso, infiltrado linfóide e alto índice mitótico. O tumor HER2, assim como a metástase linfonodal axilar, é um preditor independente de prognóstico do câncer de mama, porém sua relação com o estado linfonodal não é bem definida.⁴⁵

3.1.9 Grau Histológico

O grau histológico tumoral é definido como um escore dado pela somatória do grau de diferenciação celular, índice de mitoses e extensão do pleomorfismo. Esse escore é definido em I, II e III (score de Scarff-Bloom-Richardson) sendo grau I considerado bem diferenciado, grau II moderadamente diferenciado e grau III indiferenciado.⁴⁶

Inúmeros trabalhos já demonstraram sua relação direta com a probabilidade de metástase linfonodal e prognóstico em sobrevida global, sendo que os tumores bem diferenciados apresentam menor probabilidade de metástase linfonodal e melhor sobrevida global, diferentemente dos tumores indiferenciados.^{47, 48, 49, 50, 51}

Segundo Cutuli et al., tumores iniciais (< 2cm) apresentam uma probabilidade de metástase linfonodal axilar de 18,3% quando grau histológico I (GI) e de 37,8% quando grau histológico III (GIII).¹⁴ Kollias EL AL. analisando 2684 mulheres, também demonstraram um aumento de probabilidade de metástase linfonodal quando maior o grau histológico tumoral (Gráfico 2).⁵²

Gráfico 2 - Probabilidade de metástase linfonodal de acordo com o grau histológico⁵²

3.1.10 Invasão angiolinfática

A invasão angiolinfática está sendo considerada um fator prognóstico para a metástase linfonodal axilar há muito tempo, porém com dados conflitantes.⁵³ Alguns autores afirmam que sua presença é um fator protetor, visto que é uma defesa do hospedeiro contra o carcinoma, portanto, definindo um melhor prognóstico.^{54, 55} Esse dado não foi confirmado, além do que é sabido, a restrita relação entre invasão angiolinfática e grau histológico, sendo maior a invasão quanto mais indiferenciado é o tumor.⁵⁶

Chadha et al., ao investigar os preditores de metástase linfonodal axilar em 263 pacientes com câncer de mama < 2 cm, observaram que a invasão angiolinfática foi o principal preditor de metástase linfonodal axilar.⁴⁸

Barth et al. encontraram forte associação entre a presença de invasão angiolinfática peritumoral e metástase infonodal axilar no câncer de mama inicial (< 2 cm), conforme mostra o Gráfico 3.⁵¹

Gráfico 3 - Probabilidade de metástase linfonodal axilar correlacionada com a presença de invasão angiolinfática e tumores menores que 2 cm⁵¹

3.2 ESTADO LINFONODAL

O indicador prognóstico mais significativo para o câncer de mama inicial é a presença ou não de metástase linfonodal axilar. O número de linfonodos metastáticos também se correlaciona com o prognóstico da doença como mostra a Tabela 11, do “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project” (NSABP).⁵⁷

Tabela 11 - Correlação entre metástase linfonodal axilar no câncer de mama e sobrevida global em 5 anos.⁵⁷

Estado Linfonodal	Sobrevida após 5 anos
Linfonodos não metastáticos	82,8%
1-3 Linfonodos metastáticos	73%
4-12 Linfonodos metastáticos	45,7%
Mais que 13 linfonodos metastáticos	28,4%

Tradicionalmente, o estado axilar é representado por meio da dissecação linfonodal axilar – 3 níveis axilares de Berg – e, mais recentemente, através da biópsia de linfonodo sentinela, que se tornou o método padrão, em virtude da boa acurácia e menor morbidade cirúrgica, quando comparada à dissecação axilar total.

Taghian et al., analisando mais de 5.000 pacientes incluídas em cinco ensaios clínicos do NSABP, observaram uma relação direta entre risco de recorrência local e a distância quando maior o comprometimento linfonodal axilar, afetando diretamente o prognóstico (Tabela 12).⁵⁸

Tabela 12 - Incidência cumulativa em 10 anos para recorrência em tumores menores que 2 cm. LND +: linfonodos positivos para acometimento metastático, LND -: linfonodos negativos para acometimento metastático.⁵⁸

Linfonodos acometidos por metástase	1-3 LND +	4-9 LND +	>10 LND +
Número de pacientes	1.045	512	187
Recidiva local	4,3 %	7,3 %	10,8 %
Recidiva regional	2,4 %	7,7 %	8,1 %
Recidiva locorregional	6 %	13,4 %	14 %
Recidiva à distância	24,6 %	41 %	63,1 %

Analisando vários ensaios clínicos, é possível observar que quanto maior o acometimento axilar por metástase, maior é a taxa de recorrência e recidiva, como demonstrado na Tabela 13:⁵⁸

Tabela 13 - Recidiva locorregional em 10 anos⁵⁸

Ensaio	1-3 LND +	> 4 LND +
Danish Trial 82b	30 %	42 %
Danish Trial 82c	31 %	46 %
Canadian	33 %	46 %
ECOG	13 %	29 %
MDA	14 %	25 % – 34 %
IBCSG, pré-menopausa	19,7 %	30 % – 38 %
IBCSG, pós-menopausa	16 %	29 % – 35 %
NSABP	13 %	24 % – 32 %

3.3 BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA

A biópsia do linfonodo sentinela é realizada para a maioria dos cânceres de mama de estágio inicial. Este procedimento consiste na retirada do(s) linfonodo(s) marcado(s) na axila após injeção de um radiofármaco (tecnécio⁹⁹) e/ou azul patente (Figura 1).

Figura 1 - Demonstração do linfonodo sentinela corado com azul patente

A técnica inicial da biópsia do linfonodo sentinela para o câncer de mama foi descrita por Giuliano et al., e utilizava como marcador o azul patente.⁵⁹ Nos primeiros estudos, o linfonodo sentinela era identificável em, aproximadamente, 65% dos pacientes e estimava com acurácia o estado axilar em 96% desses pacientes. Atualmente, a associação do azul patente e do radiofármaco (tecnécio) tem taxa de detecção do linfonodo sentinela de, aproximadamente, 95%.⁶⁰

Algumas controvérsias na análise do linfonodo sentinela persistem, principalmente quanto ao método de análise patológica ideal para avaliar o envolvimento do linfonodo sentinela. A secção seriada de cada linfonodo e a imunoistoquímica dos linfonodos negativos aumentam a sensibilidade da detecção, porém o real significado das micrometástases ocultas encontradas somente na imunoistoquímica permanece controverso.^{61, 62, 63} Em estudo do “Breast Cancer Study Group” com 1.275 pacientes com linfonodos axilares negativos, foi feita revisão anatomopatológica do estado axilar de 736 pacientes com a realização de secção seriada e imunoistoquímica. Após essa revisão, 7% das pacientes submetidas à secção seriada e 20% das pacientes submetidas à análise imunoistoquímica apresentaram metástases linfonodais ocultas. As pacientes com metástase oculta no linfonodo sentinela apresentaram associação com maior risco de recorrência.⁶⁴

Estudo de Hansen et al. realizou a análise do linfonodo sentinela pelo método tradicional da Hematoxilina e Eosina (HE) e pela imunoistoquímica (IHQ).⁶⁵ Após seguimento de 38 meses, não foi observada diferença

estatística no tempo livre de doença nem na sobrevida global dos pacientes, sendo concluído pelos autores que as decisões terapêuticas não devem ser baseadas na positividade do linfonodo sentinela pela IHQ.

Atualmente, esta técnica apresenta taxas de falso-negativo variando entre 4% a 7%, que são consideradas totalmente aceitáveis, visto que, nos estudos controlados, prospectivos e com longo seguimento, as pacientes com linfonodos sentinelas negativos apresentaram taxas de recorrência axilar que variaram de 0,3% a 2,5%. Estas taxas de recorrência são menores que o esperado, o que, possivelmente, decorre da eficácia do tratamento adjuvante no controle da neoplasia remanescente.⁶⁶

A técnica não é isenta de complicações, sendo descritas alergia e anafilaxia, particularmente ao azul patente, hematoma, parestesia e linfedema.^{67, 68}

Atualmente, por meio de um nomograma elaborado e já validado pelo Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), é possível, com a inserção de valores de variáveis prognósticas, ser estabelecida a probabilidade de acometimento metastático linfonodal axilar adicional quando um linfonodo sentinela é comprovadamente metastático.⁶⁹

3.4 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

Com o aprimoramento do estudo genético, recentemente, a tendência é caracterizar melhor o prognóstico do câncer de mama por meio do seu perfil de expressão molecular, ao invés das características clínicas, histopatológicas e imunoistoquímicas. Os subtipos específicos de câncer de mama, baseados na biologia molecular, são preditores independentes do comportamento da neoplasia, particularmente da sobrevida livre de doença e da sobrevida global.^{70, 71, 72}

Os principais precursores da nova classificação molecular do câncer de mama foram Perou e Sorlie, que, através de um estudo de microvarredura genética com um conjunto de clones de 456 cDNAs, identificaram, primariamente, 4 grupos moleculares distintos de câncer de mama, que, posteriormente, em estudos prospectivos, demonstraram diferentes desfechos.⁷¹ Os grupos definidos foram:

- *Basaloide*: que demonstraram níveis muito baixos ou ausentes de genes que expressam receptores hormonais e HER2, e expressão alta de genes de citoqueratinas, principalmente 5 e 17;
- Superexpressão de HER2: que demonstravam níveis muito baixos ou ausentes de genes que expressam receptores hormonais e alta expressão de genes HER2;

- Normal: que expressavam níveis altos de genes de tecido adiposo e outros tipos celulares não epiteliais;
- Luminal ER+: que expressavam altos níveis de genes de receptores hormonais. Posteriormente, foram divididos em 3 grupos, os luminais A, luminais B e luminais C, que apresentavam expressão diferentes de certos tipos de genes, sendo que os luminais A apresentavam as mais altas taxas de expressão de receptores hormonais e melhor desfecho clínico, diferentemente dos luminais B e C que apresentavam taxas menores de expressão de receptores hormonais, porém altas se comparadas com os outros subgrupos, e expressão de outros genes de significado incerto, que foram também superexpressos nos tumores *basaloides* e HER2.

As pacientes deste estudo, após definição gênica do subgrupo tumoral, foram submetidas ao seguimento oncológico, tendo os autores reconhecido claramente diferentes sobrevidas e tempo livre de doença, sendo que os tumores luminais A apresentaram o melhor prognóstico e os *basaloides* e HER2 os piores prognósticos.

Os tumores luminais A, definidos por expressão gênica, têm, geralmente, alta expressão de genes relacionados aos RH e pouca expressão de genes proliferativos quando comparados com os luminais B.⁷³ Apesar disso, não existem marcadores IHQ para subdividirem os subtipos

luminais. Recentemente, foi sugerido que o subtipo luminal B é equivalente àqueles que expressam HER2 ou o marcador de proliferação celular Ki67.⁷⁴

Os tumores não luminais são RH negativos e, geralmente, divididos em 3 grupos. O não luminal HER2 positivo é o equivalente ao subtipo HER2. Os tumores que não expressam RH e HER2 são os triplo negativos. Para definir o triplo negativo como o tipo basaloide, é necessário marcadores imunoistoquímicos de citoqueratinas basais – citoqueratina 5/6 ou receptor de fator de crescimento epidermoide (EGFR).^{75, 76}

Baseado nestes dados, inúmeros autores passaram a classificar o carcinoma mamário dentro destes subgrupos imunoistoquímicos. Como no momento é praticamente inviável aplicar a análise gênica completa (456 genes) em todos os carcinomas mamários antes de iniciar qualquer terapêutica, Nielsen et al., em 2004, procuraram estabelecer uma analogia entre o subtipo do câncer de mama, baseado na expressão gênica, e seu perfil imunoistoquímico, baseado na análise conjunta dos receptores hormonais e de expressão do HER2.⁷⁵

De tal forma, com base nesta análise, enumeraram os seguintes subtipos de câncer de mama (Tabela 14):

Tabela 14 - Classificação imunoistoquímica dos tumores segundo Nielsen et al.⁷⁵

Receptores hormonais	HER2	Subtipo imunoistoquímico
RE positivo e/ou RP positivo	Negativo	Luminal A
RE positivo e/ou RP positivo	Positivo	Luminal B
RE negativo e RP negativo	Negativo	Triplo negativo
RE negativo e RP negativo	Positivo	HER2

Em 2009, Cheang et al. procuraram incluir o padrão apresentado do Ki-67 pelo exame imunoistoquímico, como forma de refinar a diferenciação entre o luminal A e o luminal B.⁷⁴

Uma análise multicêntrica de sobrevida de acordo com o subtipo, classificado pela imunoistoquímica, com 10.159 casos de câncer de mama, publicado por Blows et al., demonstrou a seguinte distribuição de prevalência dos subtipos (Tabela 15).⁷⁷

Tabela 15 - Distribuição dos subtipos de câncer de mama classificados de acordo com sua expressão imunoistoquímica.⁷⁷

Subtipo (Definido pelas características IHQ)	Número de casos (%)
Luminal A	7.243 (72%)
Luminal B	639 (6%)
Triplo Negativo	1645 (16%)
HER2	632 (6%)

A prevalência estabelecida, segundo os receptores de estrogênio, progesterona e HER2, por Lee et al., correlacionado com a probabilidade de metástase axilar linfonodal, foi a seguinte (Tabela 16):⁷⁸

Tabela 16 - Prevalência dos subtipos imunoistoquímicos segundo Lee et al.⁷⁸

Estado dos receptores	Prevalência
RE/RP +, HER2 – (Luminal A)	189 (52,3%)
RE/RP +, HER2 + (Luminal B)	54 (14,9%)
RE/RP -, HER2 + (HER2)	41 (11,3%)
RE/RP -, HER2 – (Triplo negativo)	58 (16%)
Desconhecido	19 (5,2%)

Estudo de Van Calster et al. demonstrou que o acometimento axilar no câncer de mama pode ter uma relação mais próxima com as características tumorais do que com o tamanho do tumor até então estabelecido como o principal preditor de metástase linfonodal axilar.⁷⁹ Alguns tipos de tumores podem apresentar disseminação sistêmica sem acometimento axilar com tempo livre de doença menor que tumores com linfonodos axilares metastáticos.^{80, 81} Com base nestas observações, há uma perspectiva de que o câncer de mama seja melhor definido pelas suas características moleculares, influenciando, assim, o tratamento adjuvante, ao

contrário do que ocorre atualmente, cuja base se limita ao estadiamento clínico, anatomopatológico e perfil imunoistoquímico.

O valor preditivo dos receptores hormonais e do HER2 é bem definido no câncer de mama. A associação destes marcadores tem um valor preditivo maior quando comparado a cada marcador isoladamente e esta associação apresenta também predição prognóstica, pois reflete uma analogia entre os fenótipos do câncer de mama definidos por estudos de microvarredura.⁷²

Além dos receptores hormonais e HER2, existem também outras características tumorais, que podem ser preditoras de metástase linfonodal axilar. Marinho et al. mostraram que pacientes que apresentavam tumores com invasão angiolinfática tinham maior probabilidade de metástase linfonodal, fato que faz sentido biológico e é comprovado pela análise estatística.⁸²

3.5 MECANISMOS DE DISSEMINAÇÃO METASTÁTICA LINFONODAL AXILAR

Algumas hipóteses testadas citam mecanismos celulares como responsáveis pela metástase linfonodal, entre eles a presença do Inibidor da Ativação do Plasminogênio (PAI-I) que é encontrado em tumores que

expressam receptor de progesterona e mutação do gene PIK3CA, que, demonstrado por Saal et al., apresentou 58% de positividade em tumores que expressam receptor de estrogênio e HER2, e de apenas 7% em tumores que não expressam o receptor de estrogênio e HER2, sugerindo que estes tumores apresentam uma via alternativa de metástase.^{83, 84}

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo com base no registro dos prontuários de pacientes com carcinoma invasivo de mama, não metastático, de qualquer idade, tratadas entre 1999 e 2007. As pacientes foram atendidas no Serviço de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica Professor José Aristodemo Pinotti, cujo estudo histopatológico e imunoistoquímico foi supervisionado por um único médico patologista.

Foram incluídas no estudo as pacientes com carcinoma ductal invasivo menores que 5 centímetros de diâmetro, aferido pelo paquímetro, submetidas a tratamento cirúrgico que incluiu a excisão total do tumor e amostragem de linfonodos axilares, seja por linfonodectomia axilar ou biópsia de linfonodo sentinela. As pacientes com linfonodo sentinela negativo para metástase e que não foram submetidas à dissecação axilar foram consideradas como sendo pacientes sem metástase axilar.

Foram excluídas do estudo as pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, seja quimioterápico, hormonioterápico ou radioterápico, e as gestantes.

4.2 MÉTODOS

As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o acometimento metastático ou não do(s) linfonodo(s) axilar(es). Posteriormente, cada paciente foi discriminada de acordo com o subtipo imunoistoquímico, tamanho tumoral e faixa etária, descritos a seguir:

- Subtipo imunoistoquímico: subdivididas em luminal A, luminal B, HER2 e triplo negativo;
- Tamanho tumoral: foram discriminadas aquelas com tumores menores que 2 cm (T1) e aquelas com tumores com mais de 2 cm, mas inferiores ou igual 5 cm (T2), sendo obtido como dado para inclusão a medida realizada com paquímetro;
- Faixa etária: as pacientes foram subdivididas de acordo com a idade entre aquelas com menos de 40 anos, com idade entre 40 a 44 anos, e aquelas com mais de 55 anos.

Do prontuário, foram coletados os dados acerca da idade da paciente, tamanho tumoral, estado linfonodal, receptor de estrogênio, receptor de progesterona e HER2.

4.2.1 Idade

A idade foi registrada no momento do diagnóstico do câncer de mama.

4.2.2 Análise anatomopatológica dos espécimes

Todos os espécimes obtidos pela ressecção mamária e linfonodectomia axilar foram inteiramente incluídos em parafina para estudo histopatológico definitivo. O tecido linfoadiposo axilar teve os linfonodos dissecados, contados e analisados histologicamente.

4.2.3 Tamanho do tumor

O maior diâmetro tumoral, dado obtido no relatório anatomopatológico do espécime cirúrgico, foi mensurado em centímetros pelo patologista e dividido conforme classificação da AJCC (American Joint Committee on Cancer) – Anexo 3.⁸⁵

4.2.4 Técnica de Identificação do linfonodo sentinela

A técnica de identificação do linfonodo sentinela é constituída pela injeção, na periferia da lesão, de 0.2 ml de dextram 70 marcado pelo ^{99m}Tc , com atividade de 15 MBq.⁸⁶ As imagens cintilográficas do sítio de injeção e dos linfonodos captantes foram obtidas quatro horas após a injeção do radiofármaco. O equipamento utilizado para o exame consistiu em gama câmara convencional equipada com colimador de baixa energia e uso geral, calibrado para ajuste fotópico em 140 kilo-eletron volt, com janela de 20%.

Para a localização intraoperatória do linfonodo sentinela, utilizou-se a sonda de detecção de radiação gama, revestida por invólucro plástico estéril. O linfonodo sentinela foi analisado citologicamente, utilizando coloração por hematoxilina-eosina e exame em microscopia óptica com aumento de 40 vezes.

4.2.5 Análise histopatológica dos linfonodos axilares e do linfonodo sentinela

- Biópsia do linfonodo sentinela:

Isolado o linfonodo ou linfonodos, foi aferido o diâmetro seguido pela dissecação com cortes paralelos de cerca de 3 mm, transversais ao maior eixo. Cada linfonodo, após tal processamento, resultaram em duas metades

que apresentavam uma face externa ou cápsula, e uma face interna ou cruenta. As fatias intermediárias apresentavam dois lados cruentos que foram examinados. Foi feito *imprint* (impressão em uma lâmina) de cada fatia, de todas as faces cruentas. O produto do *imprint* foi fixado em lâminas coradas pela HE e analisadas. A seguir, os linfonodos dissecados foram fixados em blocos de parafina. Cada bloco foi processado de tal forma que, ao final, foram obtidos 6 níveis diferentes de cada bloco, a cada 50 micrômetros. Para cada lâmina corada pela HE, foi retirado no mesmo nível uma lâmina em branco que ficou reservada para fazer o exame IHQ. Não sendo feito diagnóstico de metástase linfonodal pelo *imprint* e exame de parafina pela H&E, a lâmina em branca era processada pelo IHQ correspondente ao 1° nível. Outros níveis foram processados quando houve dúvida acerca do diagnóstico.

- Dissecção axilar completa:

Foram isolados todos linfonodos do tecido linfoadiposo axilar. Cada linfonodo foi seccionado transversalmente ao maior eixo e todas as fatias foram emblocadas em parafina para exame histológico. Para tanto, cada linfonodo foi totalmente submetido a exame histológico em blocos distintos uns dos outros. Os linfonodos muito pequenos (menores que 4 mm) foram incluídos sem cortes prévios para evitar que o desgaste do material atrapalhasse o diagnóstico.

4.2.6 Análise do receptor de estrogênio, progesterona e oncoproteína HER2 dos espécimes

A detecção do receptor de estrogênio, progesterona e da expressividade do oncoproteína HER2 foram realizadas a partir de fragmentos do tumor obtidos no intraoperatório, ou procedentes de biópsia percutânea por agulha grossa.

Receptor de estrogênio e progesterona

O método de detecção imunoistoquímica com a técnica da estreptoavidina biotina peroxidase foi realizada em todos os casos.

Para a recuperação antigênica, foram utilizadas duas soluções comerciais: Unmasking solution – tampão citrato (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA) e EDTA (Dako Cytomation, Carpinteria, CA, USA) e um banho (JenconsPLS SUB6, Grant instruments, Cambrigde, UK), além de uma solução de bloqueio de peroxidase endógena a 3% (solução de peróxido de hidrogênio a 3%) (Panreac, Espanha) em metanol (Sigma-Aldrich, Germany). A coloração IHQ para RE, RP e HER2 foi feita utilizando-se o método da Estreptavidina-Biotina-Peroxidase (LabVision Corporation, Fremont, CA, USA) em cada local com 4 lâminas contendo TMAs (tissue micro arrays). O antígeno Unmasking para RE, RP e HER2 foi realizado utilizando uma diluição de 1:100 de uma solução disponível no comércio de tampão citrato, pH=6.0 (laboratórios do vetor, Burlingame, CA, EUA) em

98°C. Após lavagens em uma solução de tampão fosfato (PBS), a atividade endógena da peroxidase foi bloqueada pela incubação das lâminas em água oxigenada a 3% (Panreac, Spain) em metanol (sigma-Aldrich). As lâminas foram incubadas com um soro bloqueador (LabVision) por 15 minutos e incubadas, então, com o anticorpo específico. A incubação preliminar do anticorpo foi realizada por 30 minutos na temperatura ambiente (RE, RP e HER2). Após lavagens, as lâminas foram incubadas com o anticorpo secundário biotinylated, seguido pela peroxidase streptavidina-conjugada (LabVision).

A avaliação IHQ dos resultados foi feita da seguinte maneira: RE e RP foi considerada positiva se mais de 10% das células neoplásicas mostraram marcação na membrana, geralmente associada à marcação citoplasmática.

Oncoproteína HER2

A expressividade do HER2 foi pesquisada pelo método da detecção imunoistoquímica com a técnica da estreptoavidina biotina peroxidase.

A expressão de HER2 foi avaliada de acordo com o sistema de escore Dako Cytomation HercepTest : 0 - sem marcação ou marcação membranar em menos de 10% das células neoplásicas; 1+ - fraca marcação membranar perceptível em mais de 10% das células tumorais e as células são marcadas em apenas parte da membrana; 2+ - fraca a moderada marcação completa membranar observada em mais de 10% das células

tumorais e 3+ - intensa marcação membranar completa em mais de 10% das células tumorais. As células neoplásicas foram consideradas positivas (superexpressão) de HER2 quando a marcação foi classificada como 3+.

Para que uma paciente fosse considerada HER2 positiva era necessário que a IHQ fosse 3+ ou, quando 2+, o teste de FISH foi realizado para definir a positividade do HER2. HER2 1+ foi considerado negativo para expressão de tal receptor.

Todos os dados coletados foram primeiramente incluídos em banco de dados eletrônico no programa Excel Microsoft Office 2007.

4.2.7 Subdivisão do carcinoma mamário pela imunoistoquímica

Os carcinomas mamários foram subdivididos, de acordo com seu perfil imunoistoquímicos, conforme o proposto por Nielsen et al., em 2004.⁷⁵

Para o presente estudo, utilizamos a seguinte classificação:

- Luminal A: RE + e/ou RP + e HER2 –
- Luminal B: RE + e/ou RP + e HER2 +
- HER2: RE –, RP – e HER2 +
- Triplo negativo: RE –, RP – e HER2

4.2.8 Análise Estatística

Para responder os objetivos (associar metástase linfonodal com o subtipo imunoistoquímico, idade da paciente e tamanho tumoral), foi descrita a presença de metástase na axila segundo as características de interesse com uso de frequências absolutas e relativas, e verificada a presença de associação com uso de teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança e foram calculados os Odds Ratios (OR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança como medida de associação.

Foram verificadas as associações entre as variáveis de interesse e a presença de metástase separadamente para cada subtipo imunoistoquímico com uso de teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.2.9 Aspectos Éticos

Este trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq). (Anexo 1)

As orientações do Conselho Nacional de Saúde, sobre “Ética em Pesquisa”, publicadas em 1966, com base na Resolução CNS 196/96 –

“Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos” –, que revogou a resolução anterior.

Durante todas as fases da pesquisa e compilação dos dados, foram seguidas as normas editadas pelo Código de Ética Médica (publicado no Diário Oficial da União de 26/01/83), estando de acordo com os artigos versados no capítulo XII (Pesquisa Médica) e capítulo XIII (Publicidade e Trabalhos Científicos).

5 RESULTADOS

Foram analisados e captados dados da maneira prevista pelos critérios de inclusão de 239 pacientes. Destas pacientes, 163 (68,2%) apresentaram axila negativa para metástase e 76 (31,8%) apresentaram axila positiva para metástase.

Dentre os casos analisados e divididos pelos subtipos imunoistoquímicos, podemos observar uma maior prevalência pelo subtipo luminal A, seguido pelo luminal B, triplo negativo e HER2 (Tabela 17).

Tabela 17 - Prevalência dos subtipos imunoistoquímicos

Subtipo	Número de casos (%) Total – 239
Luminal A	178 (74,5%)
Luminal B	33 (13,8%)
Triplo Negativo	19 (7,9%)
HER2	9 (3,8%)

Ao se observar os dados absolutos de cada subtipo, podemos observar claramente que no subtipo luminal A, a possibilidade de metástase linfonodal axilar foi maior quanto menor a idade da paciente (50% nas pacientes com < 40 anos, 41% nas pacientes entre 40 e 55 anos e 22% nas pacientes com mais de 55 anos) e maior quanto maior o tamanho tumoral

(25% entre T1 e 48% entre T2). Essa foi a única associação que apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Nos demais subtipos, encontramos as seguintes associações, sem diferença estatística:

Luminal B – Maior probabilidade de metástase linfonodal axilar no grupo entre 40 – 55 anos (47%), seguido pelo grupo > 55 anos (31%), sem registro no grupo de mulheres com menos de 40 anos ($p > 0,05$). Ao se avaliar o tamanho tumoral, observamos uma maior probabilidade de metástase nas pacientes com tumores T2 (50%) do que naquelas com T1 (30%) ($p > 0,05$).

HER2 – Maior probabilidade de metástase linfonodal axilar nas mulheres com menos de 40 anos (100%), seguida por aquelas com mais de 55 anos (60%) e, por último, naquelas com idade entre 40-55 anos (34%) ($p > 0,05$). Foi observado também que a probabilidade de metástase é maior nas pacientes com tumores T2 (75%) quando comparadas naquelas com tumores T1 (40%) ($p > 0,05$).

Triplo negativo – Maior probabilidade de metástase nas pacientes com mais de 55 anos, com 10%. Nos demais grupos, não foi observado metástase linfonodal axilar. Quanto ao tamanho tumoral, nas T1 foi observado 9% de metástase e nenhum caso de metástase nas pacientes T2.

Na análise geral, pode-se observar que nas pacientes que apresentam melhor prognóstico (luminal A) o maior tamanho tumoral bem

com a menor faixa etária foram fatores preditivos de metástase linfonodal axilar. Tal ocorrência não se observa nas pacientes com tumores triplo negativos, em que a possibilidade de metástase linfonodal foi muito baixa, independente das variáveis idade e tamanho tumoral.

A tabela abaixo mostra a probabilidade de metástase axilar segundo faixa etária e tamanho tumoral separada por subtipos (tabela 18).

Quando analisamos variáveis independentes, o subtipo imunoistoquímico, faixa etária e tamanho tumoral, encontramos diferença estatística somente no subtipo imunoistoquímico e tamanho tumoral.

As pacientes que possuíam tumores triplo negativos apresentaram, aproximadamente, 90% menos chance de metástase linfonodal que as pacientes luminais A (OR 0,11 com IC 95% 0,01 – 0,88 e p 0,013).

Na análise do tamanho tumoral, observou-se que as pacientes T2 têm 143% mais chance de metástase linfonodal axilar que as pacientes T1 (OR 2,43 com 95% IC 1,38 – 4,29 e p 0,002).

Observa-se, na tabela abaixo, a correlação entre variáveis e metástase axilar (tabela 19):

Tabela 18 – Metástase axilar segundo a faixa etária e tamanho tumoral separada por subtipo imunoistoquímico

Variável	Luminal A*				Luminal B				HER 2				Triplo Negativo			
	Axila				Axila				Axila				Axila			
	-		+		-		+		-		+		-		+	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Faixa Etária																
< 40 anos	6	5	6	10,5	2	10	0	0	0	0	1	20	3	16,7	0	0
40 – 55 anos	46	38,7	32	56,1	9	45	8	66,7	2	50	1	20	6	33,3	0	0
> 55 anos	67	56,3	19	33,3	9	45	4	33,3	2	50	3	60	9	50	1	100
Tamanho																
0 – 2 cm	90	75	30	51,7	16	76,2	7	58,3	3	75	2	40	10	55,6	1	100
> 2 cm e < 5 cm	30	25	28	48,3	5	23,8	5	41,7	1	25	3	60	8	44,4	0	0

- Associação estatisticamente significante entre faixa etária e Axila e entre tamanho e Axila ($p < 0,05$)

Tabela 19 – Correlação entre variáveis e metástase axilar com razão de verossimilhança

Variável	Axila				OR	Intervalo de Confiança (95%)		p	
	-		+			Inferior	Superior		
	n	%	n	%					
Subtipo									0,013#
Luminal A	120	73,6	58	76,3	1,00				
Luminal B	21	12,9	12	15,8	1,18	0,54	2,57		
HER 2	4	2,5	5	6,6	2,59	0,67	9,99		
Triplo Negativo	18	11	1	1,3	0,11	0,01	0,88		
Faixa etária									0,036
< 40 anos	11	6,8	7	9,3	1,00				
40 – 55 anos	63	39,1	41	54,7	1,02	0,37	2,85		
> 55 anos	87	54	27	36	0,49	0,17	1,38		
Tamanho									0,002
< 2 cm	119	73	40	52,6	1,00				
> 2 cm e < 5 cm	44	27	36	47,4	2,43	1,38	4,29		

Resultado do teste de razão de verossimilhança

6 DISCUSSÃO

Se pudesse existir uma forma ideal de prever o acometimento linfonodal do câncer de mama, essa forma deveria ter preferencialmente as seguintes características: baixo custo, alta acurácia, ser facilmente reprodutível, com mínima morbidade ao paciente. Dentre os métodos já conhecidos para predição de acometimento linfonodal no câncer de mama – dissecação axilar, biópsia de linfonodo sentinela, avaliação clínica e avaliação por métodos de imagem – o método que melhor se enquadraria nessas características seria uma associação de fatores prognósticos que tivesse alta acurácia para predizer o acometimento linfonodal.

A biópsia do linfonodo sentinela representa um dos maiores avanços cirúrgicos em toda a história do câncer de mama, porém apresenta dificuldades de ordem logística e financeira, principalmente para países em desenvolvimento. Dentre estas dificuldades, destaca-se o custo do radiofármaco, a necessidade da presença de uma equipe de Medicina Nuclear com toda a aparelhagem necessária, uma equipe de Patologia disponível, com elementos que permitam o exame do linfonodo tanto no intraoperatório como posteriormente, no exame imunoistoquímico,.

A abordagem axilar deve ser repensada em algumas situações. Segundo Yip et al., pacientes com tumores menores que 2 cm são ótimas candidatas para biópsia de linfonodo sentinela, visto que a probabilidade de

acometimento metastático linfonodal axilar é de, aproximadamente, 25%, diferentemente das pacientes com tumores entre 2 a 5 cm em que a relação custo-benefício pode não ser adequada visto que, nesse grupo, a probabilidade de metástase linfonodal axilar é ao redor de 45% e a dissecação axilar talvez seja a abordagem ideal.⁸⁷

Nas pacientes estudadas, observamos uma grande prevalência de subtipos luminal A (74,5%), o que está concordante com a literatura.^{77, 78} Observamos claramente nesse grupo uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar, que pode ser um viés pela evidente maioria de pacientes nesse grupo. Porém, ao observamos outros estudos semelhantes, nossos dados estão concordantes com o de Gann et al. que demonstraram que tumores com presença de receptores hormonais têm uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar.¹⁷

Lee et al. demonstraram num estudo de predição de metástase linfonodal axilar em câncer de mama inicial uma maior probabilidade desta estar presente nos tumores triplos negativos⁷⁸, fato oposto ao que foi demonstrado nesse trabalho, que demonstrou tumores triplo negativos como sendo aqueles com a menor probabilidade de metástase linfonodal. Apesar do número de pacientes estudadas por Lee et al., e por nos ser semelhante (361 *versus* 239), a etnia dos pacientes são completamente diversas, visto que a população estudada por Lee et al. é oriental, proveniente da Coreia, e a estudada por nós é brasileira.

Cheang et al. utilizaram em seus estudos o Ki67 (marcador de proliferação celular) como um diferenciador entre luminal A e luminal B (>13,25% luminal B e <13,25% luminal A).⁷⁴ Ao analisar dados dos nossos prontuários, observamos que um significativo número de pacientes não apresentava esse marcador como rotina, principalmente nos prontuários mais antigos, o que nos impediu de realizar tal subdivisão. De qualquer maneira, os marcadores utilizados por nós (RE, RP e HER2) foram também utilizados e embasados por outros autores.^{73, 74, 75, 76, 77, 78}

No presente estudo, observamos que os linfonodos axilares não se encontravam metastáticos em 68,2% dos casos, corroborando com a literatura que estima esses valores ao redor dos 70%.⁸⁸ Com isso, observa-se que em aproximadamente 70% dos casos a dissecação axilar ou a biópsia do linfonodo sentinela não adicionou nenhuma informação adicional para a adjuvância terapêutica e, além disso, ocasionou alguma morbidade.^{89, 90, 91} Baseado nesses fatos, e no fato de que a grande maioria das pacientes com tumores mamários iniciais, quando apresenta metástase linfonodal, essa metástase está reserva a um ou dois linfonodos apenas^{51, 92}, tentamos encontrar um grupo de pacientes que talvez se beneficie da abordagem axilar seletiva ou da não abordagem axilar. Observamos que as pacientes com mais de 55 anos ($p=0,036$) apresentaram uma menor probabilidade de metástase linfonodal, corroborando com dados de Nouh et al., Cutuli et al. e Bass et al.^{93, 14, 94} Nouh et al. demonstraram um aumento de 3 vezes na probabilidade de metástase linfonodal quando a idade da paciente no

momento do diagnóstico do câncer de mama é 40 anos comparado com 60 anos.⁹³

Observamos também que o tamanho tumoral pode ser um preditor de benefício da abordagem axilar nas pacientes com câncer de mama. Encontramos no presente estudo uma menor probabilidade de metástase linfonodal em pacientes com tumores menores que 2 cm (T1) ($p=0,002$) comparados com pacientes com tumores entre 2 e 5 cm (T2). Corroborando com este achado, Cutuli et al., demonstrou um aumento de 11% para 36% a probabilidade de metástase linfonodal axilar quando o tumor vai de 1,1 cm para 3,6 cm em diâmetro.¹⁴ Quando se pensa na perda de benefício que essas pacientes possam estar sendo submetidas quando não realizam a dissecação axilar, estudos demonstram que isso não ocorre. Dois estudos^{95, 96} realizados com pacientes acima dos 60 anos e tumores iniciais de mama, cujas pacientes foram randomizadas em realizar ou não a dissecação axilar, demonstraram que as pacientes não apresentaram diferença quanto à sobrevida global ou sobrevida livre de doença e uma metanálise recente⁹⁷ demonstrou que pacientes com câncer de mama inicial e axila negativa não apresentam ganho de sobrevida quando submetidas à dissecação axilar.

Uma das hipóteses que pode ser relacionada à maior probabilidade de metástases linfonodal é a presença de RP positivo. Inúmeros estudos corroboram com essa hipótese.^{98, 99} Nossa análise demonstra que as pacientes com tumores luminal A apresentam uma maior probabilidade de metástase linfonodal, comparado aos triplos negativos, corroborando com a

provável hipótese de aumento de probabilidade de disseminação axilar nos tumores RP positivos.

Bevilacqua et al., realizaram um estudo para calcular a probabilidade de metástase linfonodal em pacientes portadoras de adenocarcinoma mamário baseado nas características moleculares dos tumores.¹⁰⁰ Ao final do estudo, foi elaborado um nomograma para prever com boa acurácia o estado linfonodal. O estudo que estamos propondo, apesar de não elaborar um nomograma, utiliza um receptor celular de extrema importância, que faz parte da análise rotineira do câncer de mama e é um importante preditor prognóstico e terapêutico, que é o HER2. Tal marcador não foi utilizado na elaboração do nomograma do MSKCC de Bevilacqua et al. Apesar disso, outros marcadores prognósticos foram utilizados por Bevilacqua et al. e não por nós, como tipo histológico, topografia do tumor na mama, invasão linfovascular, multifocalidade, tipo e grau histológico, por falta de dados nos prontuários analisados, o que pode ser levado em consideração como um ponto fraco desse estudo.

A taxa de falso negativo na biópsia do linfonodo sentinela varia entre 5% - 12%^{101, 102, 103} o que pode ser considerado alto para alguns autores.¹⁴ Principalmente se for analisado o trabalho realizado no *Royal Mardsen Hospital* em que 291 pacientes com câncer de mama operável não foram submetidas à dissecação axilar e após 10 anos foi observado um índice de recorrência axilar de 22%, sendo que 56% das pacientes com recidiva axilar apresentavam uma recidiva não operável, determinando um péssimo

prognóstico para essas pacientes.¹⁰⁴ Com isso, Cutuli et al. sugerem que o procedimento padrão para abordagem axilar seja a dissecação axilar, e a biópsia de linfonodo sentinela seja realizada apenas em pacientes de baixo risco.¹⁴ Extrapolando isso para os dados encontrados nesse trabalho, podemos dizer que as pacientes com tumor triplo negativo, menor que 2 cm e com idade superior a 55 anos sejam as que apresentem melhor benefício na técnica da biópsia do linfonodo sentinela. O grande benefício da menor abordagem axilar é, principalmente, minimizar a morbidade da dissecação axilar, que em aproximadamente 20% a 30% das vezes leva a quadros de parestesias, limitação do ombro ou braço, dor e linfedema crônico.^{105, 106, 107}

Baseado em nossos achados e corroborados com a evidência científica atual, nas pacientes com tumores menores que 2 cm, idade maior que 55 anos e subtipo imunoistoquímico triplo negativo, é possível, em casos individualizados, dispensar a abordagem axilar sem provável perda de sobrevida e com possível diminuição da morbidade cirúrgica. Tal afirmação não deve ser tomada como medida padrão, porém é uma possibilidade a ser pensada, testada e confirmada por estudos maiores e com maior seguimento.

7 CONCLUSÕES

-
- Houve associação significativa entre a ocorrência de metástase axilar e os subtipos luminal A e triplo negativo;
 - As pacientes com tumor luminal A, com menos de 40 anos e tumores maiores que 2 cm tiveram, significativamente, maior probabilidade de metástase axilar;
 - As pacientes com tumor triplo negativo, com idade superior a 55 anos e tumor menor que 2 cm apresentaram, significativamente, menor risco de metástase axilar.

8 ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ao

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 19.11.10 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **0893/09** intitulado: **"CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E MOLECULARES DO CÂNCER DE MAMA NA PREDIÇÃO DE METÁSTASE LINFODONAL AXILAR"**, aprovado em 16.09.09 será dissertação de mestrado do aluno HÉLIO RUBENS DE OLIVEIRA FILHO, tendo como orientador DR. MARCOS DESIDÉRIO RICCI.

CAPPesq, 19 de novembro de 2010.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
1	61	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
2	89	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,0	NEGATIVA
3	70	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0	POSITIVA
4	69	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,8	NEGATIVA
5	69	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
6	62	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
7	71	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	POSITIVA
8	40	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	POSITIVA
9	48	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
10	63	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,4	NEGATIVA
11	59	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	NEGATIVA
12	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	NEGATIVA
13	55	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,4	POSITIVA
14	55	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	NEGATIVA
15	29	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
16	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
17	76	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,7	POSITIVA
18	36	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
19	64	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,8	POSITIVA
20	78	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	NEGATIVA
21	58	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,0	NEGATIVA
22	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	POSITIVA
23	58	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
24	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
25	69	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
26	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
27	21	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	POSITIVA
28	82	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,8	NEGATIVA
29	61	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	POSITIVA
30	77	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,6	POSITIVA
31	64	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	NEGATIVA
32	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
33	55	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,2	POSITIVA
34	69	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
35	43	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	POSITIVA
36	50	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,9	POSITIVA
37	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,1	NEGATIVA
38	51	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
39	57	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,7	NEGATIVA
40	42	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	POSITIVA
41	86	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
42	65	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
43	46	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
44	47	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
45	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
46	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	NEGATIVA
47	77	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	4,5	POSITIVA
48	58	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
49	68	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	NEGATIVA
50	63	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
51	75	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	NEGATIVA
52	36	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	POSITIVA
53	43	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,1	NEGATIVA
54	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
55	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,6	NEGATIVA
56	53	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
57	52	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	POSITIVA
58	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,8	NEGATIVA
59	43	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,3	POSITIVA
60	52	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	NEGATIVA
61	55	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,9	NEGATIVA
62	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,6	NEGATIVA
63	72	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	4	NEGATIVA
64	66	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,9	NEGATIVA
65	53	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,6	NEGATIVA
66	77	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
67	74	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,3	NEGATIVA
68	66	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,2	NEGATIVA
69	65	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	POSITIVA
70	48	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
71	47	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,3	NEGATIVA
72	65	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,3	NEGATIVA
73	70	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	NEGATIVA
74	54	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,3	NEGATIVA
75	44	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,7	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
76	53	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,8	POSITIVA
77	53	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,9	NEGATIVA
78	59	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
79	84	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
80	56	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	POSITIVA
81	51	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	4	NEGATIVA
82	68	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	NEGATIVA
83	50	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	NEGATIVA
84	38	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,3	NEGATIVA
85	67	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,4	NEGATIVA
86	61	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
87	31	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
88	48	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	POSITIVA
89	42	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
90	33	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,1	POSITIVA
91	40	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,2	POSITIVA
92	64	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	NEGATIVA
93	74	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,5	NEGATIVA
94	69	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	NEGATIVA
95	60	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
96	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	POSITIVA
97	47	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
98	68	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
99	51	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,1	NEGATIVA
100	49	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,2	POSITIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
101	51	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
102	Não consta	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,3	NEGATIVA
103	43	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	NEGATIVA
104	47	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	POSITIVA
105	58	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
106	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
107	65	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
108	49	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,4	POSITIVA
109	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,5	NEGATIVA
110	70	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0	NEGATIVA
111	60	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,4	POSITIVA
112	52	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3	NEGATIVA
113	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,0	POSITIVA
114	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,4	POSITIVA
115	46	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,7	POSITIVA
116	68	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,1	NEGATIVA
117	47	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
118	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,0	POSITIVA
119	71	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	4,5	POSITIVA
120	46	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
121	51	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
122	60	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
123	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	NEGATIVA
124	50	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	POSITIVA
125	58	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
126	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,4	POSITIVA
127	40	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVA
128	46	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,2	POSITIVA
129	67	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,8	NEGATIVA
130	63	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
131	57	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,7	NEGATIVA
132	38	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	POSITIVA
133	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	POSITIVA
134	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
135	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,3	NEGATIVA
136	46	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
137	54	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,5	NEGATIVA
138	69	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	NEGATIVA
139	58	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
140	65	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
141	55	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,1	NEGATIVA
142	44	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	5	NEGATIVA
143	46	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	POSITIVA
144	53	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,8	NEGATIVA
145	Não consta	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	POSITIVA
146	62	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,0	NEGATIVA
147	67	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,4	NEGATIVA
148	53	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,4	NEGATIVA
149	44	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	3,5	POSITIVA
150	67	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,5	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
151	59	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,7	NEGATIVA
152	33	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	POSITIVA
153	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
154	50	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	POSITIVA
155	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
156	39	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,4	NEGATIVA
157	45	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	3,9	POSITIVA
158	62	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,3	NEGATIVA
159	61	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,8	NEGATIVA
160	42	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
161	29	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,0	NEGATIVA
162	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,2	POSITIVA
163	54	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	5	POSITIVA
164	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,4	NEGATIVA
165	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	5	POSITIVA
166	28	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,8	NEGATIVA
167	52	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1	POSITIVA
168	74	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,8	POSITIVA
169	74	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	POSITIVA
170	75	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,5	POSITIVA
171	49	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
172	63	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2,3	POSITIVA
173	56	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,6	NEGATIVA
174	49	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,7	NEGATIVA
175	78	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,6	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
176	51	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	2	NEGATIVA
177	66	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,9	NEGATIVA
178	57	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	0,8	NEGATIVA
179	50	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,8	POSITIVA
180	58	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1	NEGATIVA
181	73	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,7	NEGATIVA
182	78	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,5	POSITIVA
183	43	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,7	NEGATIVA
184	51	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,5	POSITIVA
185	48	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,8	POSITIVA
186	41	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,0	NEGATIVA
187	76	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	0,6	NEGATIVA
188	52	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,5	NEGATIVA
189	35	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,8	NEGATIVA
190	46	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,3	POSITIVA
191	73	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,0	POSITIVA
192	85	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,0	POSITIVA
193	40	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	0,1	NEGATIVA
194	56	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	0,2	NEGATIVA
195	42	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2	POSITIVA
196	58	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	0,8	NEGATIVA
197	69	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,3	POSITIVA
198	56	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	5	NEGATIVA
199	42	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1	NEGATIVA
200	48	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	2,5	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (continuação)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
201	39	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1,9	NEGATIVA
202	48	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,5	POSITIVA
203	43	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,8	NEGATIVA
204	50	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	1	NEGATIVA
205	58	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1,6	NEGATIVA
206	Não consta	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	3,0	NEGATIVA
207	65	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1,5	NEGATIVA
208	56	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	2,4	NEGATIVA
209	55	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	4	POSITIVA
210	53	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1,7	NEGATIVA
211	51	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	3,6	POSITIVA
212	70	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
213	77	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,0	NEGATIVA
214	40	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0	NEGATIVA
215	33	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,4	NEGATIVA
216	32	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
217	43	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,0	NEGATIVA
218	38	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
219	47	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,1	NEGATIVA
220	59	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	3	NEGATIVA
221	60	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,4	NEGATIVA
222	69	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
223	75	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,2	NEGATIVA
224	59	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1,5	NEGATIVA
225	44	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	3,2	NEGATIVA

continua

Anexo 2 - Quadro das pacientes incluídas no estudo (conclusão)

Paciente	Idade	RE	RP	HER2	Diâmetro	Axila
226	54	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,5	NEGATIVA
227	61	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,2	NEGATIVA
228	51	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	4	NEGATIVA
229	56	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,6	NEGATIVA
230	57	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2,0	POSITIVA
231	82	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	2,5	NEGATIVA
232	60	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	0,8	POSITIVA
233	56	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1,2	POSITIVA
234	52	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	4,5	POSITIVA
235	58	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	0	NEGATIVA
236	78	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	2,5	POSITIVA
237	43	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	1,5	NEGATIVA
238	36	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	4,5	POSITIVA
239	51	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	0,9	NEGATIVA

Anexo 3 - Classificação TNM.⁸⁵

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Doença de Paget não associada a tumor Nota: Doença de Paget associada a tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor
T1	Tumor ≥ 2 cm no maior diâmetro
T1mic	Microinvasão $\leq 0,1$ cm no maior diâmetro
T1a	Tumor $> 0,1$ cm mas não $> 0,5$ cm no maior diâmetro
T1b	Tumor $> 0,5$ cm mas não > 1 cm no maior diâmetro
T1c	Tumor > 1 cm mas não > 2 cm no maior diâmetro
T2	Tumor > 2 cm mas não > 5 cm no maior diâmetro
T3	Tumor > 5 cm no maior diâmetro
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta a (a) parede torácica ou (b) pele, somente descrito como abaixo
T4a	Extensão a parede torácica, não incluindo o músculo peitoral maior
T4b	Edema (incluindo <i>peau d'orange</i>) ou ulceração da pele da mama, ou nódulos satélites cutâneos confinadas a mesma mama
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório

9 REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil, INCA. In www.inca.gov.br
2. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1-19.
3. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer.* 1977;40:574-87.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Eng J Med.* 2002;347:1233–41.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
7. Webb PM, Cummings MC, Bain CJ, Furnival CM. Changes in survival after breast cancer: improvements in diagnosis or treatment? *Breast.* 2004;13:7-14.

8. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703-20.
9. Lernevall A. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol*. 2000;39:277-81.
10. Lim ET, O'Doherty A, Hill AD, Quinn CM. Pathological axillary lymph nodes detected at mammographic screening. *Clin Radiol*. 2004;59:86-91.
11. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg*. 2001;25:767-72.
12. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:240-4.
13. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, Kröger R, Kroon BB. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:31-5.
14. Cutuli B, Velten M, Martin C. Assessment of axillary lymph node involvement in small breast cancer: analysis of 893 cases. *Clin Breast Cancer*. 2001;2:59-65.
15. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, Hendrickx W, Røislien J, Smeets A, Paridaens R, Deraedt K, Leunen K, Weltens C, Van

Huffel S, Christiaens MR, Neven P. Relationship Between Age and Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2931-7.

16. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, Maisonneuve P, Veronesi U. Predicting the estado of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005;103:492-500.

17. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ, Winchester DP. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer*. 1999;86:1511-9.

18. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:888-94.

19. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Mongr*. 1994;16:35-42.

20. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, Weisinger K, Romond E, Samayoa LM. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol*. 2008;81:630-6.

21. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1342-8

-
22. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg*. 1995;82:1504-8.
23. van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, Meijer S, Lammertsma AA, Teule GJ. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg*. 2002;236:619-24.
24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-7.
25. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary Lymph Node Dissection for T1a Breast Carcinoma Is It Indicated? *Cancer*. 1994;73:664-7.
26. Ries LA, Henson DE, Harras A. Survival from breast cancer according to tumor size and nodal status. *Surg Oncol Clin North Am*. 1994;3:35.
27. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11:2090-100.
28. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24:1071-80.
29. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriessé H, Contesso G, Sarrazin D. Breast cancer: relationship between size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49:709-15.
30. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over

estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1973-9.

31. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, Carter RD, Rivkin SE, Borst JR, Belt RJ, et al.. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1284-91.

32. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1984;2:1102-9.

33. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol*. 1988;15:20-5.

34. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988;6:1076-87.

35. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52:227-37.

36. Fields RC, Jeffe DB, Deshpande AD, Feunou F, Krishna N, Margenthaler JA. Predictors of axillary lymph node involvement in women with T3 breast cancers: analysis of 1988-2003 SEER data. *J Surg Res*. 2010;161:183-9.

-
37. Tan LG, Tan YY, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J.* 2005;46:693-7.
38. Hudis CA. Trastuzumab. Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39-51.
39. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the Her2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989;244:707-12
40. Mayr D, Heim S, Weyrauch K, Zeindl-Eberhart E, Kunz A, Engel J, Kirchner T. Chromogenic in situ hybridization for Her-2/neu-oncogene in breast cancer: comparison of a new dual-colour chromogenic in situ hybridization with immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Histopathology.* 2009;55:716-23.
41. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177-82.
42. Press MF, Pike MC, Chazin VR, Hung G, Udove JA, Markowicz M, Danyluk J, Godolphin W, Sliwkowski M, Akita R, et al.. HER-2/neu expression in node negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res.* 1993;53:4960-70.
43. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-26.

-
44. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-16.
 45. Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:67-72.
 46. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966-78.
 47. Tabár L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer*. 1999;86:449-62.
 48. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer*. 1994;73:350-3.
 49. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ, Ragaz J. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer*. 1998;83:948-55.
 50. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer*. 1999;85:1530-6.
 51. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79:1918-22

-
52. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer*. 1999;35:908-12.
53. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer*. 1997;75:593-6.
54. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, DePalo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg*. 1981;193:15-25.
55. Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathological findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer*. 1982;50:2131-8.
56. Elston CW, Gresham GA, Rao GS, Zebro T, Haybittle JL, Houghton J, Kearney G. The cancer research campaign (King's/Cambridge trial for early breast cancer: clinico-pathological aspects. *Br J Cancer*. 1982;45:655-69.
57. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margoless R, et al.. Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52:1551-7.
58. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, Wolmark N. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2004;22:4247-54.

-
59. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-98.
60. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS.. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;276:1818-22.
61. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet.* 1991;335:1565-8.
62. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC, McKenzie IF, Bennett RC. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg.* 1993;80:459-63.
63. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1996;73:88-95.
64. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Gusterson B, Neville AM. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet.* 1999;354:896-900.
65. Hansen NM, Grube BJ, Te W, Brennan ML, Turner R, Giuliano AE. Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: how small is too small? *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:4a.
66. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C,

Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7:983-90.

67. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, Riedel ER, Van Zee KJ. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26:5213-9.

68. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1996-2005.

69. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1140-51

70. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lønning P, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.

71. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8418-23

72. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:560-9.
73. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, Wu J, Carey LA, Perou CM. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1656-64.
74. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, Her2 estado, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-50.
75. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
76. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
77. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, Cheang MC, Gelmon K, Nielsen TO, Blomqvist C, Heikkilä P, Heikkinen T, Nevanlinna H, Akslen LA, Bégin LR, Foulkes WD, Couch FJ, Wang X, Cafourek V, Olson JE, Baglietto L, Giles GG, Severi G, McLean CA, Southey MC, Rakha E, Green AR, Ellis IO, Sherman ME, Lissowska J, Anderson WF, Cox A, Cross SS, Reed MW, Provenzano E, Dawson SJ, Dunning AM, Humphreys M, Easton DF, García-Closas M, Caldas C, Pharoah PD, Huntsman D. Subtyping of Breast Cancer by

Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10.159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med.* 2010;7:e1000279.

78. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY, Kim HK. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat.* 2010;42:30-6.

79. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijckoningen M, Pochet N, Cheng J, Van Huffel S, Hendrickx W, Decock J, Huang HJ, Leunen K, Amant F, Berteloot P, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, Weltens C, Timmerman D, Van Gorp T, Smeets A, Van den Bogaert W, Vergote I, Christiaens MR, Neven P. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:181-7.

80. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004;6:109-18.

81. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer.* 1977;40:574-87.

82. Marinho VF, Metze K, Sanches FS, Rocha GF, Gobbi H. Molecular features of breast cancer predictive of lymph node metastases. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54:203-7.

83. Lange CA, Richer JK, Shen T, Horwitz KB. Convergence of progesterone and epidermal growth factor signaling in breast cancer. Potentiation of mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem.* 1998;273:31308-16.

-
84. Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, Yu JS, Malmström PO, Mansukhani M, Enoksson J, Hibshoosh H, Borg A, Parsons R. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65:2554-9.
85. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3628-36.
86. Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:118-20.
87. Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg.* 2009;33:54-7.
88. Capdet J, Martel P, Charitansky H, Lim YK, Ferron G, Battle L, Landier A, Mery E, Zerdoub S, Roche H, Querleu D. Factors predicting the sentinel node metastases in T1 breast cancer tumor: an analysis of 1416 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1245-9
89. Helms G, Kühn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:696-701
90. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, Noyes RD, Ley PB, Tuttle TM, McMasters KM. Factors

predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery*. 2005;138:56-63.

91. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, Riedel ER, Van Zee KJ. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26:5213-9.

92. Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distante V, Cardona G, Bianchi S. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography-review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer*. 1994;30A:40-4.

93. Nouh MA, Ismail H, El-Din NH, El-Bolkainy MN. Lymph node metastasis in breast carcinoma: clinicopathological correlations in 3747 patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2004;16:50-6.

94. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, Berman C, Reintgen D, Cox CE. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers <1 centimeter (T1A-T1B). *Am Surg*. 1999;65:857-61.

95. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, Daidone MG, De Palo G. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg*. 2005;242:1-6.

96. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol*. 2006;24:337-44.

-
97. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2009;115:1613-20.
98. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Jardines LA, Eisenberg BL. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol*. 1997;65:34-9.
99. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg*. 2001;71:723-8.
100. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007;25:3670-9.
101. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg*. 1999;229:536-41.
102. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:302-3.
103. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol*. 2000;18:2560-6.
104. McKinna F, Gothard L, Ashley S, Ebbs S, Yarnold J. Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of women with early breast cancer. *Radiother Oncol*. 1999;52:219-23.

105. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer*. 1995;76:1491-512.
106. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer*. 1998;83:2776-81.
107. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998;83:1362-8.