PATRICIA AKISSUE DE CAMARGO TEIXEIRA

**Desempenho da ultrassonografia e da punção aspirativa por
agulha fina axilar em pacientes com carcinomas invasivos
da mama: correlação com aspectos do linfonodo
e características tumorais**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Nestor de Barros

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira, Patricia Akissue de Camargo

Desempenho da ultrassonografia e da punção aspirativa por agulha fina axilar em pacientes com carcinomas invasivos da mama: correlação com aspectos do linfonodo e características tumorais / Patricia Akissue de Camargo Teixeira -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Nestor de Barros.

Descritores: 1.Neoplasias de mama 2.Ultrassonografia axilar 3.Características ultrassonográficas dos linfonodos 4.Punção aspirativa por agulha fina 5.Metástase linfonodal axilar 6.Nomograma 7.Modelo estatístico

USP/FM/DBD-242/17

*Dedico este trabalho ao Luiz, meus pais e irmãs,
pelo amor, pelo incentivo e pela paciência.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por todas as oportunidades.

À minha sogra, Maria Elena Santos Taqueda, pela análise estatística, pela imensa ajuda e pela paciência.

A todos da minha família e aos amigos, que sofreram e vibraram comigo em todos os passos do desenvolvimento desta tese.

Ao Prof. Dr. Nestor de Barros pela orientação, pela dedicação e por ser um exemplo de superação.

Ao Dr. Luciano Fernandes Chala, pela ajuda na elaboração do tema e metodologia da pesquisa.

Aos médicos assistentes e residentes do InRad, pela ajuda na coleta das pacientes.

Às equipes de Mastologia e Patologia do ICESP-HCFMUSP, por tornarem esta pesquisa viável.

Às equipes de enfermagem do InRad e ICESP, pela ajuda na coleta das pacientes.

A todas as pacientes que permitiram sua inclusão neste protocolo de pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese 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. Divisão 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	6
2.1 Primários	6
2.2 Secundário	6
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 Anatomia do linfonodo e mecanismo de acometimento metastático	8
3.2 Vias de drenagem do câncer de mama	12
3.3 Histórico	12
4 MÉTODOS.....	23
4.1 Desenho do estudo e seleção das pacientes	23
4.2 Técnica de exame, caracterização e seleção do linfonodo axilar	24
4.3 Técnica da punção aspirativa por agulha fina e análise citológica..	25
4.4 Análise histológica	25
4.5 Técnica da biópsia do linfonodo sentinela e da dissecação axilar	26
4.6 Análise estatística.....	27
5 RESULTADOS	29
5.1 Resultados grupo sem tratamento neoadjuvante	37
5.2 Resultados grupo com tratamento neoadjuvante.....	57
6 DISCUSSÃO.....	65
6.1 Discussão grupo sem tratamento neoadjuvante	66
6.2 Discussão grupo com tratamento neoadjuvante	77
7 CONCLUSÕES.....	81
7.1 Primárias.....	81

7.2 Secundária.....	81
8 REFERÊNCIAS	84

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
≤	menor ou igual
ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise dos Projetos de Pesquisa
cm	centímetro
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
InRad	Instituto de Radiologia
mm	milímetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Linfonodo normal na ultrassonografia (seta: cortical fina; asterisco: hilo gorduroso preservado).....	8
Figura 2 -	Linfonodo com espessamento cortical difuso (seta) e hilo gorduroso parcialmente obliterado (asterisco).....	9
Figura 3 -	Linfonodo com espessamento assimétrico da cortical (seta) e hilo gorduroso preservado (asterisco).....	10
Figura 4 -	Linfonodo com espessamento nodular da cortical (seta) e hilo gorduroso parcialmente obliterado (asterisco).	10
Figura 5 -	Linfonodo com espessamento cortical difuso (seta) e obliteração completa do hilo gorduroso.....	11
Figura 6 -	Linfonodo completamente alterado, com morfologia irregular, não sendo possível diferenciá-lo de um nódulo tumoral.....	11
Figura 7 -	Fluxograma completo	30
Figura 8 -	Fluxograma grupo sem tratamento neoadjuvante	41
Figura 9 -	Curva ROC espessura da cortical	45
Figura 10 -	Curva ROC tamanho do tumor pré-cirúrgico	47
Figura 11 -	Nomograma para prever a probabilidade de metástase linfonodal	52
Figura 12 -	Curva ROC do modelo preditivo	53
Figura 13 -	Exemplo 1 - Paciente de 79 anos, linfonodo classificado como normal na ultrassonografia, PAAF negativa, esvaziamento negativo	55
Figura 14 -	Exemplo 2 - Paciente de 44 anos, linfonodo com espessamento assimétrico da cortical, PAAF negativa, linfonodo sentinela positivo, esvaziamento axilar positivo	55
Figura 15 -	Exemplo 3 - Paciente de 42 anos, linfonodo com espessamento assimétrico da cortical, PAAF negativa, linfonodo sentinela negativo	56

Figura 16 - Exemplo 4 - Paciente de 43 anos, linfonodo com espessamento cortical difuso e obliteração completa do hilo gorduroso, PAAF positiva, esvaziamento axilar positivo56

Figura 17 - Fluxograma grupo com tratamento neoadjuvante59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características das pacientes – comparação dos dois grupos	31
Tabela 2 -	Estadiamento clínico do tumor e dos linfonodos, resultados da PAAF, ultrassonografia e cirurgia – comparação dos dois grupos	32
Tabela 3 -	Características ultrassonográficas dos linfonodos – comparação dos dois grupos	33
Tabela 4 -	Características do tumor primário – comparação dos dois grupos	35
Tabela 5 -	Características clínicas das pacientes e do tumor – grupo sem tratamento neoadjuvante	38
Tabela 6 -	Resultado da PAAF e da ultrassonografia – grupo sem tratamento neoadjuvante	39
Tabela 7 -	Ultrassonografia x Resultado da PAAF.....	40
Tabela 8 -	Resultado da PAAF x Esvaziamento axilar.....	42
Tabela 9 -	Tumores T1 e T2 x Resultado da PAAF	42
Tabela 10 -	Tumores T1 e T2 x Ultrassonografia	43
Tabela 11 -	Tumores T1 + T2 x PAAF	43
Tabela 12 -	Tumores T1 + T2 x Ultrassonografia	43
Tabela 13 -	Características ultrassonográfica dos linfonodos – grupo sem tratamento neoadjuvante	44
Tabela 14 -	Características do tumor associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante	46
Tabela 15 -	Características do tumor não associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante	48
Tabela 16 -	Cortical do linfonodo x PAAF	50
Tabela 17 -	Hilo Gorduroso x PAAF.....	50
Tabela 18 -	Presença de invasão angiolinfática x PAAF	51

Tabela 19 - Regressão Logística binária usada para construir o nomograma	51
Tabela 20 - Regressão Logística binária com presença de invasão angiolinfática.....	54
Tabela 21 - Características clínicas das pacientes e do tumor – grupo com tratamento neoadjuvante	58
Tabela 22 - Resultados da PAAF, ultrassonografia e características ultrassonográficas dos linfonodos – grupo com tratamento neoadjuvante	60
Tabela 23 - Características do tumor – grupo com tratamento neoadjuvante	62
Tabela 24 - Correlação de achados suspeitos na ultrassonografia com a classificação patológica dos linfonodos regionais – grupo sem tratamento neoadjuvante	70

RESUMO

Teixeira PAC. *Desempenho da ultrassonografia e da PAAF axilar em pacientes com carcinomas invasivos da mama: correlação com aspectos do linfonodo e características tumorais* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O *status* linfonodal da axila ainda permanece como importante fator prognóstico em pacientes com câncer de mama invasivo. Muitos estudos já relataram a importância da ultrassonografia axilar e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) na avaliação pré-operatória das pacientes com câncer de mama. Nossos objetivos foram avaliar as características ultrassonográficas dos linfonodos axilares relacionadas à metástase linfonodal e o papel da PAAF na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de mama. Nosso objetivo secundário foi avaliar se, dependendo das características dos tumores, linfonodos sem alterações na ultrassonografia poderiam ter comprometimento metastático. **MÉTODOS:** Este estudo foi realizado no Instituto de Radiologia e no Instituto do Câncer do HCFMUSP. Foram incluídas 182 pacientes com câncer de mama invasivo recém-diagnosticado, sendo que, destas, apenas 145 realizaram cirurgia – 74 prosseguiram direto para cirurgia e 71 realizaram tratamento neoadjuvante e após cirurgia. Foi realizada avaliação ultrassonográfica da axila ipsilateral ao tumor e punção aspirativa por agulha fina de um linfonodo selecionado pelo radiologista. Os dados ultrassonográficos dos linfonodos e os achados citológicos da PAAF foram correlacionados com os resultados anatomopatológicos da biópsia do linfonodo sentinela ou do esvaziamento axilar. **RESULTADOS:** Nas 74 pacientes (75 axilas) que não realizaram tratamento neoadjuvante, as características ultrassonográficas do linfonodo associadas à metástase na análise univariada foram espessamento cortical difuso e a obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso. A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da ultrassonografia foram, respectivamente, 72,7%, 57,1%, 64,0%, 57,1% e 72,7% ($p=0,009$), e da PAAF: 36,4%, 97,6%, 70,7%, 92,3% e 66,1% ($p<0,001$). Incluindo apenas linfonodos alterados na ultrassonografia, obtivemos, respectivamente, sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN de 50%, 94%, 69%, 92% 59% ($p=0,001$). Nenhuma PAAF de linfonodo classificado como normal na ultrassonografia teve resultado positivo. Obtivemos, nas análises das curvas ROC, um valor de corte da espessura da cortical de 2,65 mm ($p<0,001$) e do tamanho do tumor pré-cirúrgico de 2,45 cm ($p=0,042$). Na análise multivariada, as seguintes características foram associadas à metástase linfonodal: espessura da cortical ($p = 0,005$), tamanho do tumor pré-cirúrgico ($p = 0,030$), *status* pré-menopausa ($p = 0,017$), tipo histológico não especial ($p = 0,034$) e localização do tumor no quadrante superolateral ($p = 0,011$). Construiu-se um modelo de predição de risco de

metástase axilar usando estas características. Nas 71 pacientes que realizaram tratamento adjuvante, a única característica do linfonodo associada à metástase linfonodal foi a forma redonda ou irregular. Os demais resultados deste grupo não podem ser generalizados, pois não é possível separar o efeito do tratamento nesta população. **CONCLUSÕES:** Linfonodos axilares com espessamento cortical difuso e com obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso estão associados à malignidade. A PAAF apresentou-se mais útil nos linfonodos alterados, com sensibilidade de 50%. Pacientes com PAAF positivas devem ser encaminhadas para esvaziamento axilar ou quimioterapia neoadjuvante. Não há benefício da realização da PAAF em linfonodos sem alterações na ultrassonografia.

Descritores: neoplasias de mama; ultrassonografia axilar; características ultrassonográficas dos linfonodos; punção aspirativa por agulha fina; metástase linfonodal axilar; nomograma; modelo estatístico.

ABSTRACT

Teixeira PAC. *Performance of ultrasound and axillary FNA in patients with invasive breast carcinomas: correlation with lymph node and tumor characteristics* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

BACKGROUND: The lymph node status of the axilla remains an important prognostic factor in patients with invasive breast cancer. Many studies have already reported the importance of axillary ultrasonography and fine needle aspiration (FNA) in the preoperative evaluation of patients with breast cancer. Our objectives were to evaluate the ultrasound characteristics of axillary lymph nodes related to lymph node metastasis and the role of FNA in the preoperative evaluation of patients with breast cancer. Our secondary objective was to assess whether, depending on the tumor characteristics, lymph nodes that showed no change on ultrasonography could have metastatic involvement. **METHODS:** This study was conducted at the Institute of Radiology and the Institute of Cancer of HCFMUSP. A total of 182 patients with newly diagnosed invasive breast cancer were included, of whom only 145 had undergone surgery - 74 went straight to surgery and 71 underwent neoadjuvant treatment and after surgery. Ultrasound evaluation of the axilla ipsilateral to the tumor and fine needle aspiration of a lymph node selected by the radiologist were performed. The ultrasound data of the lymph nodes and the cytological findings of FNA were correlated with pathology results from sentinel lymph node biopsy or surgical dissection. **RESULTS:** In the 74 patients (75 axillae) who did not undergo neoadjuvant treatment, the ultrasound characteristics of the lymph nodes associated with metastasis in the univariate analysis were diffuse cortical thickening and partial or complete fatty hilum obliteration. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of ultrasound were respectively 72.7%, 57.1%, 64.0%, 57.1% and 72.7% ($p = 0.009$) and of the FNA 36.4%, 97.6%, 70.7%, 92.3% and 66.1% ($p < 0.001$). Including only atypical lymph nodes on ultrasonography, we obtained respectively sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of 50%, 94%, 69%, 92% and 59% ($p = 0.001$). No FNA of lymph node classified as normal on ultrasonography had a positive result. With ROC curves analysis we obtained a cut-off value of cortical thickness of 2.65 mm ($p < 0.001$) and pre-surgical tumor size of 2.45 cm ($p = 0.042$). In the multivariate analysis, the following characteristics were associated with lymph node metastasis: cortical thickness ($p = 0.005$), preoperative tumor size ($p = 0.030$), premenopausal status ($p = 0.017$), non-special histological type and tumor location in the upper outer quadrant ($p = 0.011$). A predictive model of axillary metastasis risk was constructed using these characteristics. In the 71 patients who underwent adjuvant treatment the only feature of the lymph node associated with lymph node metastasis was the round or irregular shape. The other results of this group cannot be generalized

since it is not possible to separate the treatment effect in this population.

CONCLUSIONS: Axillary lymph nodes with diffuse cortical thickening and with partial or complete fatty hilum obliteration are associated with malignancy. FNA was more useful in atypical lymph nodes, with a sensitivity of 50%. Patients with positive FNA should be referred for axillary surgical dissection or neoadjuvant chemotherapy. There is no benefit of performing FNA in lymph nodes without changes in ultrasound.

Descriptors: breast cancer; axillary ultrasound; lymph node ultrasound features; fine needle aspiration; axillary lymph node metastasis; nomograms; models, statistical

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os linfonodos axilares são o sítio mais comum de metástase no câncer de mama. No início da utilização das cirurgias curativas para o tratamento do câncer de mama, fazia-se o esvaziamento completo dos linfonodos axilares e dos supraclaviculares¹. Desde a década de 1990, a biópsia do linfonodo sentinela vem sendo usada como abordagem inicial da axila no tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de mama². As pacientes com linfonodo sentinela negativo não precisam realizar mais nenhuma abordagem da axila e, as pacientes com linfonodo sentinela positivo vão para esvaziamento axilar quando a conduta terapêutica for mastectomia ou, podem não realizar nova abordagem da axila se tiverem até dois linfonodos sentinelas positivos e o tratamento proposto for cirurgia conservadora associada à radioterapia, de acordo com as recomendações da *American Society of Clinical Oncology* - ASCO de 2014³.

O conhecimento no pré-operatório do *status* linfonodal da axila é fundamental para o manejo dos tratamentos clínico e cirúrgico das pacientes com câncer de mama⁴. Muitos estudos foram realizados para investigar fatores clínico-patológicos preditores de metástase axilar. Alguns trabalhos já demonstraram a palpabilidade do tumor, tamanho, tipo e grau histológico, invasão linfovascular, receptores hormonais, idade mais jovem e multifocalidade como fatores independentes relacionados à metástase linfonodal^{5,6}.

O exame físico da axila é muito utilizado para orientar o tratamento axilar em pacientes com câncer de mama. Apesar dos linfonodos clinicamente positivos indicarem um mau prognóstico, o exame clínico da axila apresenta falhas, mostrando-se impreciso em 41% das pacientes, com 53% de falsos positivos no estudo de Specht *et al.*⁷. Portanto, a abordagem da axila não deve ser feita baseada, unicamente, na avaliação clínica da axila.

O desenvolvimento dos métodos de diagnóstico por imagem veio auxiliar o estadiamento dos pacientes oncológicos. A ultrassonografia por ser um método amplamente acessível e permitir a realização de biópsias é utilizada em diversos centros na avaliação inicial da axila em pacientes com câncer de mama, desde o início da década de noventa. Muitos estudos vêm sendo desenvolvidos para investigar achados ultrassonográficos dos linfonodos axilares que possam estar associados à metástase linfonodal^{8,9}. A especificidade da ultrassonografia axilar para detecção de linfonodos metastáticos varia entre 70% e 96%, e a sensibilidade de 50 a 73%¹⁰.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) mostrou, em diversos trabalhos, adequada sensibilidade e acurácia, excelente especificidade e valor preditivo positivo na detecção de metástases linfonodais¹¹⁻¹⁵. Ciatto *et al.* obtiveram sensibilidade de 72,6% (67,3%-77,9%) e especificidade de 95,7% (92,5–98,8%)¹⁶. Como é um método rápido e bem tolerado pelas pacientes, com reações adversas limitadas, é ideal como método de triagem. As pacientes com metástase linfonodal comprovada no pré-operatório podem ir direto para o esvaziamento axilar ou terapia neoadjuvante, e as pacientes com linfonodos negativos à punção podem realizar a biópsia do linfonodo sentinela.

Alguns estudos utilizaram dados das pacientes com câncer de mama (como idade), avaliação clínica da axila, características ultrassonográficas do linfonodo (como espessura da cortical, presença de hilo gorduroso) e características do tumor (como tamanho, tipo histológico, grau histológico, localização, presença de receptores hormonais) para construir modelos matemáticos capazes de prever a probabilidade de metástase linfonodal¹⁷⁻¹⁹. Tais modelos, depois de validados em outras populações, poderão ser úteis no planejamento terapêutico das pacientes, permitindo uma abordagem da axila mais individualizada.

É sabido que, quanto maior o tamanho do tumor primário, mais a paciente vai se beneficiar da biópsia linfonodal guiada por agulha fina, pois, quanto maior o tamanho do tumor, a metástase linfonodal tende a ser maior e mais frequente¹⁵⁻²⁰. Koelliker e colaboradores demonstraram que a

realização de punção por agulha fina em linfonodos com morfologia normal à ultrassonografia pode aumentar a sensibilidade de detecção de metástases, principalmente em pacientes com tumores maiores²⁰.

Na nossa instituição, não há uma padronização de investigação da axila na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de mama. É feita uma avaliação clínica e, em casos de suspeita, as pacientes são encaminhadas para a ultrassonografia axilar. A ultrassonografia é feita pelo radiologista e, em caso de linfonodos suspeitos, é realizada a punção aspirativa por agulha fina. Os critérios de suspeição utilizados pelo radiologista para classificar um linfonodo como suspeito são, muitas vezes, subjetivos.

O intuito com nosso estudo foi estabelecer uma rotina de avaliação da axila nas pacientes com carcinomas invasivos da mama para avaliar a eficácia dos nossos métodos de diagnóstico, tanto da ultrassonografia como da punção aspirativa por agulha fina. Por meio do estudo das características clínico-patológicas do tumor primário e do linfonodo na ultrassonografia, e sua correlação com a metástase linfonodal, nosso propósito foi estabelecer características do linfonodo preditoras de malignidade que pudessem orientar os radiologistas na escolha do linfonodo a ser biopsiado. Ainda, pelo conhecimento das características do tumor mais associadas à malignidade, poderíamos otimizar a realização da punção aspirativa por agulha fina, indicando em quais pacientes ela é realmente necessária.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

1. Correlacionar, em pacientes com carcinomas primários invasivos da mama, as características ultrassonográficas dos linfonodos axilares com o resultado final da patologia da biópsia do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, para avaliar as características dos linfonodos na ultrassonografia que possam estar associadas à metástase linfonodal.
2. Investigar a utilidade da punção aspirativa por agulha fina na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de mama invasivo.

2.2 Secundário

Avaliar se, dependendo das características do tumor, linfonodos sem alterações na ultrassonografia poderiam ter comprometimento metastático.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Anatomia do linfonodo e mecanismo de acometimento metastático

O linfonodo é uma estrutura constituída de tecido linfoide, reniforme, revestida por uma cápsula espessa de tecido conectivo. Possui uma indentação, o hilo, em que se localiza a artéria, a veia e os vasos linfáticos eferentes. É organizado em córtex, medula e seio (Figura 1). O córtex é dividido na porção periférica, que contém os nódulos linfáticos compostos por linfócitos B e o córtex profundo, que contém os linfócitos T. A medula contém os cordões compostos de plasmócitos, e o seio do linfonodo contém linfócitos e macrófagos, que formam a porção interna do linfonodo.

Figura 1 - Linfonodo normal na ultrassonografia (seta: cortical fina; asterisco: hilo gorduroso preservado).

A linfa entra pelos vasos linfáticos aferentes que estão localizados, perifericamente, na cápsula do linfonodo e flui pelo seio subcapsular, saindo pelos vasos linfáticos eferentes que estão localizados no hilo²¹. Desta maneira, os macrófagos e linfócitos filtram a linfa, combatendo detritos e

bactérias. Os linfonodos são, portanto, componentes importantes do sistema imune, sendo considerados o centro secundário da resposta imune²².

Como a linfa entra pelos vasos linfáticos aferentes, que estão localizados na cápsula, as células metastáticas se depositam, inicialmente, no seio subcapsular, provocando espessamento da cortical do linfonodo, que pode ser difuso, assimétrico, focal ou nodular (Figuras 2 a 4). Com a progressão do acometimento metastático do linfonodo, as células tumorais vão se multiplicando e começa a haver a obliteração do hilo gorduroso (Figura 2) até que ocorre a obliteração completa do hilo com substituição completa do linfonodo por células tumorais e extensão extracapsular, não sendo, muitas vezes, possível diferenciar entre um linfonodo e um nódulo tumoral (Figuras 5 e 6).

Figura 2 - Linfonodo com espessamento cortical difuso (seta) e hilo gorduroso parcialmente obliterado (asterisco).

Figura 3 - Linfonodo com espessamento assimétrico da cortical (seta) e hilo gorduroso preservado (asterisco).

Figura 4 - Linfonodo com espessamento nodular da cortical (seta) e hilo gorduroso parcialmente obliterado (asterisco).

Figura 5 - Linfonodo com espessamento cortical difuso (seta) e obliteração completa do hilo gorduroso.

Figura 6 - Linfonodo completamente alterado, com morfologia irregular, não sendo possível diferenciá-lo de um nódulo tumoral.

3.2 Vias de drenagem do câncer de mama

A drenagem linfática dos tumores de mama é feita, preferencialmente, para a axila, independente da sua localização. Outras localizações possíveis de drenagem são a cadeia mamária interna, regiões intramamárias medial e lateral, região interpeitoral, supra e infraclavicular. Em um estudo realizado por Estourgie *et al.*²³, foram estudadas 700 pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela, com tumores em diversas localizações. Os tumores localizados na região central foram os que apresentaram maior drenagem para a axila, seguidos dos tumores localizados nos quadrantes inferolateral e superolateral. Como já era esperado, os tumores localizados nos quadrantes mediais apresentaram, proporcionalmente, menor drenagem para a axila, e, dentre estes, o inferomedial apresentou menor drenagem em relação ao superomedial.

Outro achado interessante deste estudo foram as lesões palpáveis apresentarem maior drenagem para a axila em relação as não palpáveis, que, por sua vez, apresentaram maior drenagem para a cadeia mamária interna. O acometimento metastático isolado da cadeia mamaria interna é raro²¹.

3.3 Histórico

Desde o início das cirurgias curativas para o câncer de mama, havia a preocupação da ressecção dos linfonodos axilares, que, inicialmente, era feita em bloco. Halsted removia uma porção do músculo peitoral maior e do músculo peitoral menor para melhor dissecação dos linfonodos axilares¹. A dissecação axilar completa permitia um controle local excelente da axila, com recorrência menor que 1,5%²⁴. Fisher *et al.* demonstraram em seu estudo²⁵ que a sobrevida e o tempo livre de doença em 5 anos diminuía de acordo com o número de linfonodos acometidos. Ele observou que entre um a três linfonodos acometidos não havia diferença, mas, a partir de quatro linfonodos, a diferença aumentava, e, ainda, subdividiu o grupo a partir de quatro

linfonodos, de 4 a 6; de 7 a 12 e a partir de 13 linfonodos acometidos. Ele concluiu que a dissecação de menos de dez linfonodos pode subestimar o acometimento linfonodal da axila, mas que a dissecação dos níveis I e II seria suficiente para um ótimo controle da axila.

Apesar de promover um ótimo controle local da axila, a dissecação axilar completa era um método invasivo, sujeito a riscos, além de prolongar bastante o tempo cirúrgico. As complicações maiores da dissecação axilar eram raras, incluindo lesão ou trombose da veia axilar e lesão do plexo braquial. As complicações menores eram mais frequentes e consistiam em infecção da ferida operatória, perda da sensibilidade na porção superomedial do braço, seroma, disfunções do ombro, dor crônica, e linfedema do braço e da mama.

No final da década de 80 e início da década de 90, começou a haver um debate sobre a real necessidade da dissecação axilar completa nas pacientes com câncer de mama. O aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e o maior acesso à mamografia possibilitaram a detecção de tumores menores e a consequente redução na incidência de metástases linfonodais. Diante da melhora nos tratamentos adjuvantes e da falta de evidências científicas que comprovassem o aumento da sobrevida nas pacientes que realizavam dissecação axilar completa, fez-se necessária a busca por métodos menos invasivos para a abordagem da axila²⁶.

Foi neste contexto que a biópsia do linfonodo sentinela popularizou-se. O conceito de mapeamento linfático e biópsia do linfonodo sentinela começou com Morton *et al.* em pacientes com melanoma²⁷. O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo que drena um câncer específico. Este conceito foi, depois, aplicado em pacientes com câncer de mama.

Giuliano *et al.*² publicaram, em 1994, o primeiro grande estudo que utilizou a técnica do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama, incluindo 172 pacientes. Foi realizada a injeção de corante azul patente peritumoral pré-cirurgia para determinação do linfonodo sentinela, com detecção do linfonodo sentinela em 65,5% das pacientes, sendo este número maior na segunda metade do estudo após a familiarização dos médicos com a técnica. O linfonodo sentinela identificou com precisão o *status* linfonodal na

axila em 95,6%, com 4,3% de falsos negativos. A sensibilidade da técnica foi de 88% e a especificidade 100%, com valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 93,5%².

No início, a escolha das pacientes que iriam ou não realizar biópsia do linfonodo sentinela era feita pelo exame clínico da axila. No final da década de 80 e início dos anos 90, surgiram os primeiros estudos utilizando a ultrassonografia na detecção de metástase em pacientes com câncer de mama, mostrando-se a ultrassonografia superior ao exame clínico, com sensibilidade de 72,7% *versus* 45,4% do exame clínico²⁸. A ultrassonografia, além de ser um método acessível e inócuo para a paciente, ainda permite a realização de biópsias^{11,29-31}.

Na metanálise realizada por Alvarez *et al.*, em 2006³², nos estudos que incluíam linfonodos palpáveis e não palpáveis, encontrou-se sensibilidade da ultrassonografia variando entre 66,1% e 72,7%, e especificidade de 44,1% a 97,9% quando foi utilizado o tamanho do linfonodo maior que 5mm como critério de positividade para malignidade. Quando foram utilizados critérios morfológicos do linfonodo para se estabelecer malignidade, como forma redonda, hipoecogenicidade, espessamento cortical, obliteração do hilo gorduroso e lobulação, a sensibilidade variou entre 54,7% e 92,3%, e a especificidade de 80,4% a 97,1%. A biópsia orientada pela ultrassonografia apresentou sensibilidade variando entre 30,6% e 62,9%, e a especificidade foi de 100%.

De modo semelhante, Houssami *et al.* fizeram uma metanálise em 2011¹⁴ avaliando a acurácia e utilidade das biópsias orientadas pela ultrassonografia de linfonodos axilares na avaliação pré-operatória das pacientes com câncer de mama invasivo e encontraram sensibilidade da ultrassonografia de 61,4% e especificidade de 82,0%, sensibilidade da biópsia orientada pela ultrassonografia de 79,4% e especificidade de 100%. Nestas duas metanálises, concluiu-se que a ultrassonografia com biópsia percutânea é útil na avaliação pré-operatória, principalmente quando a biópsia é realizada em linfonodos suspeitos.

Muitos estudos foram realizados para pesquisar em pacientes com câncer de mama fatores clínicos e patológicos preditores de metástase axilar. Gajdos *et al.*⁵ estudaram pacientes com tumores T1 e concluíram que as características mais associadas à metástase linfonodal foram, em primeiro lugar, a presença de invasão linfática, seguida pelo tamanho do tumor e da idade mais jovem da paciente. Viale *et al.*⁶ também concluíram que o tamanho do tumor e a presença de invasão vascular peritumoral são os fatores preditores independentes mais importantes de metástase linfonodal neste estudo que incluiu pacientes de todos os estádios (T1 a T4). Do mesmo modo, no estudo de Yoshihara *et al.*³³, a presença de invasão angiolinfática foi o achado mais importante relacionado à metástase axilar, seguido do tamanho do tumor primário, multifocalidade e localização do tumor.

Mais recentemente, com o aperfeiçoamento e maior acessibilidade da imuno-histoquímica e com as evidências de benefícios do uso da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com estádios mais avançados do câncer de mama³⁴, muito se tem estudado sobre a correlação entre subtipos moleculares e metástase linfonodal. Alguns estudos demonstraram maior associação entre tumores receptores hormonais positivos e metástase axilar, apresentando os tumores triplo negativo menor chance de metástase linfonodal e os tumores triplo positivo maior chance de metástase³⁵⁻³⁹. Estudo recente de Plaza *et al.*⁴⁰ demonstrou que pacientes com tumores do subtipo luminal B apresentam maior prevalência de metástase em relação ao subtipo luminal A, e que a ressonância magnética pré-operatória apresenta maior valor preditivo positivo na detecção de metástase axilar em tumores de subtipo luminal B, com menor taxa de falsos positivos neste subtipo em relação ao luminal A.

Em 2010, Giuliano *et al.* publicaram mais um artigo que veio revolucionar a abordagem da axila em pacientes com câncer de mama. O estudo randomizado controlado do *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z0011⁴¹ que comparou pacientes com tumores T1-T2 N0 M0, que apresentaram linfonodos sentinelas positivos apenas com micrometástases ou até dois linfonodos sentinelas positivos com macrometástase que

realizaram esvaziamento axilar completo ou não realizaram nova abordagem da axila. Nos dois grupos, as pacientes receberam radioterapia e a terapia sistêmica foi orientada segundo a decisão médica. Demonstrou-se que, neste grupo de pacientes com tumores T1 e T2, o esvaziamento axilar completo não apresentou benefício em termos de controle local, tempo livre de doença e sobrevida global. A sobrevida global foi de 91,9% no grupo que realizou esvaziamento axilar *versus* 92,5% no grupo que realizou apenas biópsia do linfonodo sentinela, sem reabordagem da axila, o tempo livre de doença foi de 82,2% no grupo da dissecação axilar *versus* 83,8% nas pacientes do linfonodo sentinela, e a recorrência locorregional foi de 0,5% no grupo do esvaziamento axilar *versus* 0,9% no grupo do linfonodo sentinela.

Muitas críticas foram feitas ao estudo ACOSOG Z0011, como o recrutamento de metade da população que tinham planejado e possível viés de seleção, pois os próprios pesquisadores podem ter excluído pacientes com extenso acometimento da axila no momento da cirurgia, sendo o número médio de linfonodos axilares metastáticos no grupo do esvaziamento axilar muito menor que nos demais estudos da literatura⁴². Outra crítica foi o tempo de seguimento relativamente curto: 6,3 anos.

Apesar destas controvérsias, muitos centros adotaram esta nova conduta mais conservadora da axila após o Z0011, e, em 2013, foi publicado outro grande estudo randomizado (IBCSG 23–01), que mostrou conclusões consistentes com o ACOSOG Z0011, com recorrência axilar de 1% no grupo que não realizou nova abordagem da axila⁴³. Em 2014, a *American Society of Clinical Oncology* publicou um novo *Guideline* incluindo esta nova recomendação de não abordagem da axila em pacientes com tumores T1 e T2 com até dois linfonodos sentinela positivo, candidatos à cirurgia conservadora da mama e que irão realizar radioterapia³.

O estudo AMAROS⁴⁴, publicado em 2014, veio reforçar a indicação de uma abordagem mais conservadora da axila, mesmo em pacientes com linfonodo sentinela positivo. Este estudo multicêntrico randomizado realizado em 34 centros europeus tinha o objetivo de comparar, em pacientes com tumores T1-T2 e axila negativa à palpação, um grupo que realizou

esvaziamento axilar após linfonodo sentinela positivo de outro grupo que realizou apenas radioterapia axilar. Após o seguimento de seis anos, verificou-se que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à recorrência axilar em 5 anos, tempo livre de doença e sobrevida global. Por outro lado, verificou-se que o grupo que realizou esvaziamento axilar apresentou maior morbidade, com 23% de linfedema em 5 anos *versus* 11% no grupo que realizou radioterapia axilar.

Muitos estudos têm sido realizados com a finalidade de esclarecer qual a finalidade da avaliação pré-operatória da axila pelos métodos de imagem nesta nova era pós-Z0011 e AMAROS. Farrell *et al.*⁴⁵ estudaram a finalidade da ultrassonografia axilar com e sem biópsia, e concluíram que pacientes com biópsia de linfonodo axilar positivo devem ser encaminhadas para terapia neoadjuvante ou esvaziamento axilar, pois irão apresentar, no mínimo, cinco linfonodos metastáticos na cirurgia. Este estudo também sugere que pacientes com dois linfonodos alterados na ultrassonografia não devem ser incluídas no tratamento sugerido pelo Z0011 e pacientes com um linfonodo alterado na ultrassonografia que preencham os critérios do Z0011 nem realizem biópsia percutânea do linfonodo axilar, podendo ir direto para a biópsia do linfonodo sentinela, pois a média de linfonodos acometidos na cirurgia nestes casos de apenas um linfonodo alterado na ultrassonografia foi de 2,2.

Como o estudo Z0011 usou nas pacientes com tumores T1 e T2 apenas o exame clínico negativo para selecionar quais pacientes poderiam ser incluídas no protocolo, a maioria dos centros achou que a ultrassonografia não seria mais necessária na avaliação das pacientes T1-T2 com exame clínico negativo. Porém, estudo recente de Boland *et al.*⁴⁶ questiona tal conduta, já que as pacientes com punções por agulha fina positivas apresentaram média de 6 linfonodos acometidos no esvaziamento axilar e as pacientes que realizaram biópsia do linfonodo sentinela tiveram média de 1 linfonodo acometido. Sugere-se, então, neste estudo, que pacientes com PAAF positiva prossigam diretamente para o esvaziamento axilar ou tratamento neoadjuvante.

Por outro lado, no estudo retrospectivo realizado por Pilewskie *et al.* no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*⁴⁷ em pacientes com tumores T1-T2 e axila negativa na avaliação clínica, os estudos de imagem não identificaram quais seriam as pacientes candidatas a esvaziamento axilar. Apesar de 25% a 30% das pacientes terem linfonodos atípicos identificados na ultrassonografia e na ressonância, 70% a 73% tinham apenas um ou dois linfonodos sentinelas positivos na cirurgia. Este estudo sugere, portanto, que não sejam usados métodos de imagem na avaliação pré-operatória da axila em pacientes que preencham os critérios do protocolo Z0011, pois isso poderia levar à dissecação axilar desnecessária em dois terços das pacientes e só um terço seria beneficiado de realizar o esvaziamento axilar direto, pulando a etapa da biópsia do linfonodo sentinela. Os autores propõem que seja realizada biópsia de linfonodo axilar apenas se os exames de imagem mostrarem mais de três linfonodos atípicos.

Neste cenário atual, no qual a abordagem cirúrgica da axila não é mais considerada terapêutica em pacientes com câncer de mama T1-T2 N0, o estadiamento axilar vem perdendo importância. As decisões para o tratamento sistêmico envolvem tantas informações, como idade da paciente, histórico médico, *status* menopausal, tamanho do tumor, receptores e expressão genética, que o *status* axilar, apesar de permanecer um importante fator prognóstico, vem sendo cada vez menos decisivo na programação do tratamento oncológico⁴⁸.

A realização da biópsia do linfonodo sentinela vem sendo, nesta conjuntura, questionada e muitos a consideram ultrapassada. Apesar das complicações da biópsia do linfonodo sentinela serem bem menores que as da dissecação axilar, por ser um procedimento cirúrgico, ela não está isenta de riscos, e são descritas complicações como alergia ao azul patente (0,1% a 1%), infecção da ferida operatória (1% a 10%), seroma (7,1%), parestesias (8,6% a 11%), linfedema (6,9%) e hematoma (1,4%)⁴⁸.

Com o intuito de responder à pergunta se seria possível não realizar nenhuma abordagem da axila em um grupo específico de pacientes, em 2012, iniciou-se, no Instituto Europeu de Milão, o protocolo SOUND⁴⁹, que

randomizou pacientes com tumores de mama menores que 2 cm de qualquer idade, candidatas à cirurgia conservadora da mama, que tenham ultrassonografia da axila negativa e/ou punção aspirativa por agulha fina da axila negativa em dois braços: um grupo de pacientes irá realizar biópsia do linfonodo sentinela e o outro grupo não realizará nenhuma abordagem cirúrgica da axila. Este trabalho vai trazer informações relevantes sobre a utilidade da ultrassonografia na avaliação pré-operatória da axila nas pacientes com câncer de mama.

Um estudo piloto foi realizado na universidade de Washington para avaliar se seria possível não realizar nenhuma abordagem da axila em pacientes com tumores T1-T2 N0 M0 com avaliação ultrassonográfica da axila negativa⁴⁸. Foram considerados alterados na ultrassonografia linfonodos hipoecoicos, com perda do hilo gorduroso e/ou com espessamento cortical maior que 4mm. O valor preditivo negativo da ultrassonografia foi de 96,9% na detecção de doença da axila com significado clínico e de 90,6% se incluídos os linfonodos com micrometástase (<2mm). Este estudo piloto demonstra a viabilidade da não abordagem da axila, pois o valor preditivo negativo da ultrassonografia foi muito alto, praticamente o mesmo da biópsia do linfonodo sentinela.

Em síntese, a conduta quanto a realizar ou não avaliação pré-operatória da axila por meio dos exames de imagem em pacientes com câncer de mama permanece em aberto. Quais pacientes mais se beneficiariam de realizar esta avaliação? Uma ferramenta que pode ajudar nesta decisão são os modelos matemáticos de predição de risco para metástase axilar¹⁷⁻¹⁹, que, somando dados epidemiológicos da paciente e características tumorais, são capazes de calcular uma probabilidade de risco de metástase para cada paciente.

Bevilacqua *et al.*¹⁷ estudaram 3.786 pacientes com câncer de mama submetidas à biópsia de linfonodo sentinela para tentar responder à questão de qual a chance de as pacientes terem metástase axilar. Na regressão logística multivariada, encontraram as seguintes características associadas à metástase axilar: idade mais jovem da paciente, maior tamanho do tumor, tumores do tipo histológico não especial, localização do tumor em outros

quadrantes que não o inferomedial, presença de invasão angiolinfática, multifocalidade, grau nuclear maior, e presença de receptores hormonais para estrógeno e progesterona. Com todas estas características, foi construído um modelo matemático de predição de risco que atribui a cada característica um valor e, somando-se todas as características, chega-se a uma probabilidade de risco de metástase axilar.

Da mesma forma, Qiu *et al.*¹⁸ construíram um modelo de predição de risco para ser usado na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de mama. A diferença deste modelo é ter usado apenas dados obtidos na avaliação pré-operatória das pacientes e características da ultrassonografia axilar. Por meio deste modelo, Qiu *et al.*¹⁸ tentaram identificar em quais pacientes é possível a realização de nenhuma abordagem da axila e qual a probabilidade da paciente apresentar metástase axilar mesmo tendo linfonodos com características suspeitas, para se evitar o *overtreatment*, já que uma ultrassonografia axilar positiva pode levar a esvaziamento axilar negativo em, aproximadamente, 40% das pacientes⁵⁰. Neste modelo, pela análise da regressão logística, foram incluídos dados ultrassonográficos do linfonodo: diâmetro transversal, espessura da cortical e a presença ou não de hilo gorduroso; e dados do tumor: tamanho, grau histológico e presença de receptores de estrógeno. Com o cálculo da probabilidade de metástase, concluiu-se que abaixo de 13,8% de probabilidade seria seguro a não realização de abordagem cirúrgica da axila.

Recentemente, foi publicado um estudo chinês multicêntrico que fez uma análise retrospectiva de 10 anos e incluiu 4.211 mulheres com câncer de mama¹⁹. Neste estudo, construiu-se um modelo de predição de risco de metástase axilar que incluiu as seguintes características: idade, tamanho do tumor, localização do tumor, invasão da pele ou da parede torácica, presença de linfonodo clinicamente palpável, tipo histológico do tumor e subtipo molecular. Um cálculo de predição de risco de 20% correspondeu à taxa de falso negativo do modelo de 6,9%, indicando que pacientes com probabilidade de metástase de até 20% neste modelo podem ser poupadas da cirurgia axilar. Tal estudo conclui que, após validado em outras populações, a

aplicação deste modelo pode ajudar a reduzir as complicações pós-operatórias da abordagem cirúrgica desnecessária.

A conduta em relação à axila mudou muito rapidamente nos últimos 20 anos⁵¹, tornando-se cada vez mais conservadora. Passamos do esvaziamento axilar completo para o linfonodo sentinela e, no contexto atual, questiona-se, em alguns casos, a real utilidade da abordagem cirúrgica da axila. Os métodos de imagem vieram ajudar no estadiamento da axila e o radiologista tem um papel cada vez mais importante, uma vez que a ultrassonografia pode, em um futuro próximo, passar a determinar a necessidade ou não da manipulação cirúrgica da axila.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e seleção das pacientes

Este estudo prospectivo, de teste diagnóstico, foi realizado no Instituto de Radiologia e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ambos pertencentes ao complexo HCFMUSP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). O estudo obteve aprovação na Comissão de Ética para Análise dos Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 14/12/2011, número do Protocolo 0839/11. Foram incluídas 182 pacientes consecutivas com diagnóstico de câncer invasivo primário da mama entre abril de 2012 e abril de 2014.

As pacientes foram encaminhadas para a radiologia independentemente da avaliação clínica da axila e, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, todas as pacientes foram submetidas à avaliação ultrassonográfica da axila ipsilateral ao tumor e à punção aspirativa por agulha fina de um único linfonodo selecionado pelo radiologista. Foram excluídas pacientes com carcinoma ductal *in situ*, pacientes que já haviam realizado terapias neoadjuvantes antes da avaliação da axila e pacientes com antecedente pessoal de câncer de mama.

Os dados epidemiológicos das pacientes, como *status* menopausal e antecedentes familiares foram coletados do prontuário eletrônico das pacientes, assim como dados do exame físico, estadiamento e tratamento. Os dados do tamanho do tumor nos métodos de imagens e a localização também foram retirados dos relatórios disponíveis no prontuário eletrônico. Para o dado tamanho do tumor pré-cirúrgico, foi utilizada sempre a medida do tumor na ressonância magnética, quando disponível. Nos casos em que a paciente não tinha ressonância, utilizou-se a medida do tumor na ultrassonografia e, somente nos casos de ausência de dados da ressonância e da ultrassonografia, foi utilizada a medida do tamanho do tumor na mamografia.

4.2 Técnica de exame, caracterização e seleção do linfonodo axilar

A avaliação da axila e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada pela ultrassonografia dos linfonodos axilares foi realizada por radiologistas especialistas em radiologia mamária, com, pelo menos, 2 anos de experiência ou por residentes em radiologia com supervisão de um radiologista mamário experiente. A axila foi avaliada com transdutores de alta frequência nos equipamentos GE modelo Voluson 730 Pro (Tiefenbach, Áustria), GE modelo Logiq E9 (Wauwatosa, USA) e Ultrasonix modelo Sonix 01 (Burnaby, Canadá).

Foram examinados os níveis axilares I, II e III em dois eixos ortogonais, desde a base da axila até o cavo axilar e desde a linha axilar posterior até a região medial dos músculos peitorais. Os níveis axilares foram definidos da seguinte forma: linfonodos nível I são laterais e inferiores ao músculo peitoral menor, nível II são posteriores ao peitoral menor e nível III são mediais ao peitoral menor.

Foram registrados os seguintes dados do linfonodo a ser puncionado: localização (nível I, II ou III); palpabilidade; dimensões em dois eixos (maior eixo – diâmetro longitudinal; menor eixo – diâmetro transversal); espessura da cortical (em mm); forma: oval, redonda, lobulada ou irregular; espessamento da cortical: sem espessamento (<3mm), espessamento difuso e simétrico, espessamento assimétrico ou espessamento focal/nodular; hilo gorduroso: preservado, parcialmente obliterado ou totalmente obliterado; margens: bem definidas, mal definidas, espiculadas ou microlobuladas; e presença de calcificações no linfonodo.

O linfonodo a ser puncionado foi classificado como normal ou suspeito, sendo os seguintes os critérios de suspeição: espessamento cortical difuso maior ou igual a 3mm – critério já estabelecido em estudos prévios como Mainiero *et al.*¹⁵, qualquer espessamento cortical assimétrico ou nodular⁹, obliteração parcial ou total do hilo gorduroso⁵², morfologia arredondada (diâmetro longitudinal/transverso < 2)⁵³, presença de calcificações, margens mal definidas ou espiculadas. Não foram coletados dados da vascularização

do linfonodo ao estudo Doppler. A punção por agulha fina foi realizada no linfonodo mais suspeito, escolhido pelo radiologista. Em pacientes cujos linfonodos não preenchiam os critérios definidos de suspeição, foram escolhidos para PAAF linfonodos na base da axila e mais próximos da mama, localização mais comum dos linfonodos sentinelas. Apenas a pós-graduanda realizou a punção dos linfonodos classificados como normais na ultrassonografia e sempre apenas um linfonodo foi puncionado.

4.3 Técnica da punção aspirativa por agulha fina e análise citológica

Após assepsia local, foi realizada punção da porção mais espessa da cortical do linfonodo, com agulha de 23G conectada a uma seringa de 10ml acoplada ao citoaspirador, para obtenção de amostra para avaliação citológica. Os citoaspirados foram colhidos em duas amostras (seringas) separadas para cada linfonodo. De cada amostra foram realizados esfregaços fixados em álcool 70% corados pela coloração de Papanicolau, esfregaços a seco corados pelo panótico e um embocado celular após centrifugação. O material foi enviado para análise e emitiu-se uma conclusão diagnóstica positiva, suspeita ou negativa para malignidade. Dezenove casos foram considerados inconclusivos por escassez de material ou por excesso de células hemáticas.

4.4 Análise histológica

Os dados do tumor da peça cirúrgica, como tamanho, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, presença de invasão angiolinfática e presença de carcinoma ductal “in situ” foram coletados dos laudos da patologia disponíveis no prontuário eletrônico da paciente.

A análise imuno-histoquímica do tumor, geralmente, foi realizada nas amostras da biópsia percutânea. Quando a biópsia percutânea era realizada

fora da instituição, sempre foi feita uma revisão para obtenção dos dados imuno-histoquímicos. Estes dados imuno-histoquímicos: presença de receptor hormonal de estrógeno, presença de receptor hormonal de progesterona, Ki67, HER 2 e classificação molecular foram retirados dos laudos da patologia disponibilizados no prontuário eletrônico da paciente, assim como os resultados citológicos das punções aspirativas por agulha fina e o resultado da cirurgia da biópsia do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar.

4.5 Técnica da biópsia do linfonodo sentinela e da dissecação axilar

Realizou-se a injeção no plexo subareolar de 1,0 mCi de coloide marcado com tecnécio em 4mL de diluição 4 a 6 horas antes da cirurgia. Após a preparação de rotina, foi utilizada uma sonda gama portátil (Neoprobe Corporation, Dublin, OH) para localizar a radioatividade (nódulo linfático "quente") antes da incisão cutânea. Se um linfonodo sentinela quente não pudesse ser localizado, definido por contagens maiores que 10% de fundo, então, o corante azul patente também foi injetado no complexo subareolar. Foi feita uma incisão apropriada para retirada do linfonodo sentinela⁵⁴.

Quando a dissecação axilar foi realizada, antes do acesso axilar, a fáscia clavipeitoral foi aberta lateralmente aos músculos peitorais. A visualização completa da veia axilar e das tributárias foi realizada (veias toracolateral e toracodorsal). A dissecação cuidadosa identificou e preservou o nervo de Bell. Foi realizada dissecação completa dos gânglios linfáticos de nível I e II de Berg. O nível III foi dissecado apenas se houvesse alguma suspeita clínica de envolvimento.

4.6 Análise estatística

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas e o resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar foram avaliados com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. O modelo de regressão logística múltiplo foi construído usando o *software* Minitab V. 17 e o modelo de representação do nomograma foi construído “step-by-step” como proposto por Yang⁵⁵.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e desvio padrão, e foram avaliadas com o teste paramétrico t-Student. Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Porém, valores de p entre 0,1 e 0,05 indicam suspeita de associação. Esta dúvida poderia ser elucidada aumentando o tamanho da amostra.

Além dos valores de p dos coeficientes, a área da curva ROC mediu a habilidade do modelo de discriminar as pacientes com e sem risco de metástase linfonodal⁵⁶.

5 RESULTADOS

Das 182 pacientes incluídas no estudo, 6 perderam seguimento na nossa instituição, 11 evoluíram para óbito, 19 estão em cuidados paliativos, uma paciente realizou cirurgia da mama após quimioterapia neoadjuvante, mas não abordou a axila (mastectomia higiênica), 71 realizaram tratamento neoadjuvante, sendo que, destas, 66 realizaram quimioterapia neoadjuvante e 5 hormonioterapia neoadjuvante, e 74 foram encaminhadas direto para cirurgia, sendo que, em uma paciente deste último grupo, foi feita coleta da axila bilateral.

Para a análise, vamos dividir nosso grupo em dois: pacientes sem tratamento neoadjuvante (n = 75 axilas) e pacientes com tratamento neoadjuvante (n = 71 axilas) (Figura 7 – Fluxograma). No grupo sem tratamento neoadjuvante, 37 realizaram biópsia de linfonodo sentinela e 38 realizaram esvaziamento axilar, e, no grupo com tratamento neoadjuvante, 8 realizaram biópsia do linfonodo sentinela e 63 realizaram esvaziamento axilar.

Das 146 pacientes que realizaram cirurgia, em 101, quem realizou a ultrassonografia e a punção aspirativa por agulha fina foi a pós-graduanda, em 16 pacientes, foi um médico no quarto ano da residência em Radiologia com supervisão do médico assistente, em 26 pacientes, foi um médico no segundo ano da residência em Radiologia supervisionado por um médico assistente e, em 3 pacientes, foi um médico no quarto ano de residência sem supervisão.

Figura 7 - Fluxograma completo.

As pacientes dos dois grupos apresentaram diferenças estatísticas em diversos dados coletados no nosso estudo. As pacientes do grupo não adjuvante apresentaram média de idade de $56,9 \pm 11,3$ anos enquanto, as pacientes do grupo adjuvante, média de $52 \pm 10,1$ anos ($p=0,006$). No grupo sem tratamento neoadjuvante, 65,8% das mulheres eram menopausadas *versus* 58,9% no grupo com tratamento neoadjuvante, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,359$). No grupo sem tratamento neoadjuvante, 52,7% das pacientes realizaram cirurgia conservadora, enquanto no grupo com tratamento neoadjuvante apenas 29,6% realizaram cirurgia

conservadora ($p=0,004$). Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de antecedentes familiares com câncer de mama (Tabela 1).

Tabela 1 - Características das pacientes – comparação dos dois grupos

Características das Pacientes	Paciente realizou tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
IDADE	56,9 ± 11,3	52 ± 10,1	54,5 ± 11	0,006 ^a
MENOPAUSA				0,359 ^b
SIM	48 (65,8%)	33 (57,9%)	81	
NÃO	25 (34,2%)	24 (42,1%)	49	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE CA DE MAMA				0,784 ^c
PRIMEIRO GRAU PRÉ	3 (5,9%)	5 (9,1%)	8	
PRIMEIRO GRAU PÓS	7 (13,7%)	6 (10,9%)	13	
SEGUNDO GRAU	8 (15,7%)	6 (10,9%)	14	
NENHUM	33 (64,7%)	38 (69,1%)	71	
TIPO DE CIRURGIA				0,004 ^b
MASTECTOMIA	35 (47,3%)	50 (70,4%)	85	
CONSERVADORA	39 (52,7%)	21 (29,6%)	60	

^a teste t-Student

^b teste chi-quadrado de Pearson

^c razão de verossimilhança

A maioria das pacientes do grupo sem tratamento neoadjuvante possuía tumores com classificação clínica T1 e T2 (97,3%), e N0 (73,6%); e as do grupo com tratamento neoadjuvante T3 e T4 (73,6%) e N1, N2 ou N3 (72,5%) ($p<0,001$). No grupo com tratamento neoadjuvante, 56,3% das pacientes apresentaram resultado da punção aspirativa por agulha fina positivos, 94,3% tinham linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia e 55,2% tinham linfonodos palpáveis, enquanto, no grupo sem tratamento, 17,3% apresentaram PAAF positiva, 56% tinham linfonodos alterados na ultrassonografia e apenas 7,5% tinham linfonodos palpáveis ($p<0,001$). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à presença de metástase linfonodal e a classificação patológica dos linfonodos regionais p(N) (Tabela 2).

Tabela 2 -Estadiamento clínico do tumor e dos linfonodos, resultados da PAAF, ultrassonografia e cirurgia – comparação dos dois grupos

	Paciente realizou Tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
T - TUMOR PRIMÁRIO				<0,001 ^a
T1	28 (37,3%)	0 (0,0%)	28	
T2	45 (60,0%)	19 (26,4%)	64	
T3	2 (2,7%)	30 (41,7%)	32	
T4	0 (0,0%)	22 (31,9%)	23	
N - LINFONODOS REGIONAIS				<0,001 ^a
N0	53 (73,6%)	19 (27,5%)	72	
N1	13 (31,7%)	28 (40,6%)	41	
N2	0 (0%)	19 (27,5%)	19	
N3	0 (0%)	3 (4,4%)	3	
RESULTADO DA PAAF				<0,001 ^b
Positivo	13 (17,3%)	40 (56,3%)	53	
Negativo	62 (82,7%)	31 (43,7%)	93	
LINFONODO ALTERADO				<0,001 ^b
Sim	42 (56,0%)	67 (94,3%)	109	
Não	33 (44,0%)	4 (5,7%)	37	
LINFONODO PALPÁVEL				<0,001 ^a
Sim	5 (7,5%)	32 (55,2%)	37	
Não	62 (92,5%)	26 (44,8%)	87	
Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar				0,250 ^b
Negativo	42 (56,0%)	33 (46,5%)	75	
Positivo	33 (44,0%)	38 (53,5%)	71	
pN - Linfonodos regionais				0,120 ^a
pN0	41 (55,4%)	30 (43,5%)	71	
pN1	25 (33,8%)	21 (30,4%)	46	
pN2	5 (6,7%)	11 (16,0%)	16	
pN3	3 (4,1%)	7 (10,1%)	10	

^a razão de verossimilhança^b teste chi-quadrado de Pearson

Quando avaliamos as características dos linfonodos, a maioria das pacientes do grupo não adjuvante apresentava linfonodos sem espessamento cortical e com hilo gorduroso preservado, e as pacientes do grupo adjuvante linfonodos com espessamento cortical e obliteração parcial ou completa do

hilo gorduroso ($p<0,001$). Quanto à forma, observamos maior frequência de linfonodos redondos, lobulados e irregulares no grupo com tratamento neoadjuvante ($p=0,056$) e, quando analisamos a presença de calcificações nos linfonodos, vemos que somente no grupo com tratamento neoadjuvante tiveram linfonodos com calcificações ($p=0,053$).

As dimensões dos linfonodos foram também diferentes nos dois grupos com média do maior eixo de $1,7 \pm 0,7$ cm no grupo não adjuvante e $2,1 \pm 1$ cm no grupo adjuvante ($p=0,004$), e média no menor eixo de $0,7 \pm 0,3$ cm no grupo não adjuvante e $1,1 \pm 0,5$ cm no grupo adjuvante ($p<0,001$). A média da espessura da cortical foi de $2,8 \pm 1,7$ mm no grupo não adjuvante e $5,8 \pm 3,7$ mm no grupo adjuvante ($p<0,001$). Não houve diferença entre os grupos quanto às margens do linfonodo (Tabela 3).

Tabela 3 - Características ultrassonográficas dos linfonodos – comparação dos dois grupos

Características do Linfonodo	Paciente realizou Tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
FORMA LINFONODO				0,052 ^a
OVAL	73 (97,4%)	61 (85,9%)	134	
REDONDA	1 (1,3%)	5 (7,1%)	6	
LOBULADA	1 (1,3%)	3 (4,2%)	4	
IRREGULAR	0 (0%)	2 (2,8%)	2	
CORTICAL LINFONODO				<0,001 ^b
SEM ESPESSAMENTO (<3mm)	34 (45,3%)	4 (5,6%)	38	
ESPESSAMENTO DIFUSO E SIMÉTRICO	21 (28,0%)	43 (60,6%)	64	
ESPESSAMENTO ASSIMÉTRICO/NODULAR	20 (26,7%)	24 (33,8%)	45	
HILO GORDUROSO				<0,001 ^b
PRESERVADO	59 (78,7%)	25 (35,2%)	84	
PARCIALMENTE OBLITERADO	12 (16,0%)	25 (35,2%)	37	
TOTALMENTE OBLITERADO	4 (5,3%)	21 (29,6%)	25	
				continua

conclusão

Tabela 3 -Características ultrassonográficas dos linfonodos – comparação dos dois grupos

	Paciente realizou Tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
MARGEM LINFONODO				0,490 ^c
BEM DEFINIDA	75 (100%)	70 (98,6%)	145	
MAL DEFINIDA	0 (0%)	1 (1,4%)	1	
PRESENÇA DE CALCIFICAÇÕES LINFONODO				0,053 ^c
SIM	0 (0%)	4 (5,6%)	4	
NÃO	75 (100%)	67 (94,4%)	142	
DIMENSÃO 1 - MAIOR EIXO (cm)	1,7 ± 0,7	2,1 ± 1	1,9 ± 0,9	0,004 ^d
DIMENSÃO 2 - MENOR EIXO (cm)	0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,5	<0,001 ^d
ESPESSURA DA CORTICAL (mm)	2,8 ± 1,7	5,8 ± 3,7	4,3 ± 3,2	<0,001 ^d

^a razão de verossimilhança^b teste chi-quadrado de Pearson^c teste exato de Fisher^d teste t-Student

A distribuição do tipo histológico dos carcinomas na cirurgia no grupo sem tratamento neoadjuvante foi: 64 tipos não especial (ductal invasivo), 7 lobular invasivo, 2 metaplásicos e 2 mucinosos. No grupo com tratamento neoadjuvante, foi: 66 tipos não especial (ductal invasivo), 3 lobular invasivo, 1 metaplásico e 1 medular. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao tipo histológico ($p=0,194$). Houve diferença entre os grupos quanto ao tamanho do tumor pré-cirúrgico (medido por meio dos exames de imagem), sendo a média de $2,9 \pm 1,8$ cm para o grupo sem tratamento neoadjuvante e $5,2 \pm 2,6$ cm no grupo com tratamento neoadjuvante ($p<0,001$). No grupo sem tratamento, tivemos quase apenas classificação patológica do tumor primário pT1 e pT2, e, no grupo com tratamento mais distribuído, entre pT1a e pT4 ($p=0,004$). Não houve diferença entre os grupos quanto ao tamanho do tumor na peça cirúrgica.

Correlacionando-se as características do tumor, houve diferença entre os grupos quanto ao grau nuclear, sendo a maioria do grupo não adjuvante grau nuclear 2 e do grupo adjuvante grau nuclear 3 ($p<0,001$). Também houve diferença quanto ao receptor de estrógeno, havendo mais tumores com

receptor de estrógeno negativo no grupo com tratamento neoadjuvante ($p=0,001$), assim como o receptor de progesterona, havendo mais tumores com receptor negativo no grupo com tratamento adjuvante ($p=0,023$) (Tabela 4).

Analisando ainda as características do tumor, houve diferença no Ki 67, havendo menor prevalência de Ki 67 abaixo de 15% no grupo com tratamento adjuvante ($p=0,001$). Quanto à classificação molecular a maioria das pacientes do grupo não adjuvante era luminal A ou B e as pacientes do grupo adjuvante luminal B, HER 2 ou triplo negativo ($p<0,001$). Não houve diferença entre os grupos quando foram analisadas as características grau histológico, presença de carcinoma ductal “in situ”, presença de invasão angiolinfática e HER 2 (Tabela 4).

Tabela 4 - Características do tumor primário – comparação dos dois grupos

Características do Tumor	Paciente realizou Tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
TIPO HISTOLÓGICO				0,194 ^a
Não especial (Ductal)	64 (85,3%)	66 (93,0%)	130	
Lobular	7 (9,3%)	3 (4,2%)	10	
Metaplásico	2 (2,7%)	1 (1,4%)	3	
Mucinoso	2 (2,7%)	0 (0%)	2	
Medular	0 (0%)	1 (1,4%)	1	
GRAU HISTOLÓGICO				0,238 ^b
1	10 (13,5%)	3 (5,0%)	13	
2	35 (47,3%)	33 (55,0%)	68	
3	29 (39,2%)	24 (40,0%)	53	
GRAU NUCLEAR				<0,001 ^a
1	3 (4,1%)	1 (1,6%)	4	
2	38 (51,3%)	11 (17,7%)	49	
3	33 (44,6%)	50 (80,7%)	83	
RECEPTOR HORMONAL ESTRÓGENO				0,001 ^b
SIM	66 (89,2%)	46 (66,7%)	112	
NÃO	8 (10,8)	23 (33,3)	31	
				continua

conclusão

Tabela 4 - Características do tumor primário – comparação dos dois grupos

Características do Tumor	Paciente realizou Tratamento Neoadjuvante		Total	p
	Não	Sim		
RECEPTOR HORMONAL PROGESTERONA				0,023 ^a
SIM	55 (75,3%)	39 (42,6%)	94	
NÃO	18 (24,7%)	29 (57,4%)	47	
Ki 67				0,001 ^a
<15%	27 (37,5%)	10 (14,3%)	37	
15-89%	45 (62,5%)	57 (81,4%)	102	
>90%	0 (0%)	3 (4,3%)	3	
HER 2				0,795 ^b
Negativo	59 (83,1%)	57 (81,4%)	116	
Positivo	12 (16,9%)	13 (18,6%)	25	
CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR				<0,001 ^a
LUMINAL A	30 (42,2%)	7 (10,3%)	37	
LUMINAL B	31 (43,7%)	38 (55,9%)	69	
HER 2 +	4 (5,6%)	7 (10,3)	11	
TRIPLO NEGATIVO	6 (8,5%)	16 (25,5%)	22	
PRESENÇA DE COMPONENTE DE CARCINOMA DUCTAL "IN SITU"				0,418 ^b
SIM	54 (76,1%)	39 (69,6%)	93	
NÃO	17 (23,9%)	17 (30,4%)	34	
PRESENÇA DE INVASÃO ANGIOLINFÁTICA				0,551 ^b
SIM	23 (31,1%)	24 (35,8%)	47	
NÃO	51 (68,9%)	43 (64,2%)	94	
TAMANHO DO TUMOR PRÉ-CIRÚRGICO (cm)	2,9 ± 1,8	5,2 ± 2,6	4,0 ± 2,2	<0,001 ^c
TAMANHO DO TUMOR - PEÇA CIRÚRGICA (cm)	2,6 ± 1,5	2,8 ± 2,7	2,7 ± 2,2	0,610 ^c
pT - TUMOR PRIMÁRIO				0,004 ^a
pT1	30 (40,5%)	21 (36,2%)	51	
pT2	39 (52,7%)	20 (34,5%)	59	
pT3	4 (5,4%)	11 (19,0%)	15	
pT4	1 (1,4%)	6 (10,3%)	7	

^a razão de verossimilhança^b teste chi-quadrado de Pearson^c teste t-Student

5.1 Resultados grupo sem tratamento neoadjuvante

Neste grupo sem tratamento neoadjuvante, analisando, primeiramente, a idade das pacientes, observamos discreta diferença estatística entre as pacientes com e sem metástase linfonodal axilar, com média de $58,9 \pm 11,4$ anos nas pacientes sem metástase e $54,4 \pm 10,9$ anos nas pacientes com metástase ($p=0,087$). No *status* menopausal, também houve discreta diferença na análise univariada, com maior prevalência do *status* pré-menopausa nas pacientes com metástase axilar ($p=0,067$). Quando analisamos a presença de antecedentes familiares positivos para câncer de mama, as únicas três pacientes com antecedente familiar positivo de primeiro grau pré-menopausa apresentaram metástase linfonodal ($p=0,081$), mas, devido ao pequeno tamanho da amostra, não podemos descartar o fator arbitrário para tal achado.

O tratamento cirúrgico foi conservador em 39 pacientes e 36 pacientes foram submetidas à mastectomia, havendo menor presença de metástase linfonodal nas pacientes que realizaram mastectomia ($p<0,001$). Houve diferença estatística da classificação clínica do tamanho do tumor (T) entre as pacientes com ou sem metástase linfonodal ($p= 0,03$), sendo que, dentre os tumores com metástase linfonodal, a menor parte eram tumores T1 (24,2%), a maior parte era tumores T2 (69,7%) e o restante tumores T3 (6,1%), sendo que as únicas duas pacientes com tumores T3 deste grupo apresentaram metástase linfonodal. Houve também diferença quanto à classificação clínica dos linfonodos regionais (N), sendo que a maioria das pacientes classificadas como N1 apresentou linfonodos positivos na cirurgia ($p <0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5 -Características clínicas das pacientes e do tumor – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
IDADE	54,4 ± 10,9	58,9 ± 11,4	75	0,087 ^a
MENOPAUSA				0,067 ^b
SIM	18 (54,5%)	30 (75%)	48	
NÃO	15 (45,5%)	10 (25%)	25	
	33	40	73	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE CA DE MAMA				0,081 ^c
PRIMEIRO GRAU PRÉ-MENOPAUSA	3 (14,3%)	0 (0%)	3	
PRIMEIRO GRAU PÓS-MENOPAUSA	2 (9,5%)	5 (16,7%)	7	
SEGUNDO GRAU	2 (9,5%)	6 (20%)	8	
NENHUM	14 (66,7%)	19 (63,3%)	33	
	21	30	51	
TIPO DE CIRURGIA				<0,001 ^b
MASTECTOMIA	14 (42,4%)	22 (52,4%)	36	
CONSERVADORA	19 (57,6%)	20 (47,6%)	39	
	33	41	75	
T - TUMOR PRIMÁRIO				0,030 ^c
T1	8 (24,2%)	20 (47,6%)	28	
T2	23 (69,7%)	22 (52,4%)	45	
T3	2 (6,1%)	0	2	
	33	42	75	
N - LINFONODOS REGIONAIS				<0,001 ^b
N1	12 (44,5%)	1 (2,6%)	13	
N0	15 (55,6%)	38 (97,6%)	53	
	27	39	66	

^a teste t-Student^b teste chi-quadrado de Pearson^c razão de verossimilhança

Das 75 axilas analisadas, 42 (56%) tiveram resultado patológico final do linfonodo negativo e 33 (44%) tiveram resultado positivo. O número total de linfonodos ressecados foi de 550, sendo 101 metastáticos (18,3%). O número médio de linfonodos metastáticos foi de 1,35 (0-17 linfonodos).

De acordo com os critérios pré-estabelecidos de suspeição, o linfonodo foi considerado normal pela ultrassonografia em 33 pacientes (44%) e

suspeito em 42 pacientes (56%). A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da ultrassonografia foram, respectivamente: 72,7%, 57,1%, 64,0%, 57,1% e 72,7% ($p=0,009$) (Tabela 6). O resultado da punção aspirativa por agulha fina foi negativo em 62 pacientes (82,7%) e positivo em 13 pacientes (17,3%). A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da PAAF foram, respectivamente: 36,4%, 97,6%, 70,7%, 92,3% e 66,1% ($p<0,001$). Para análise estatística, os resultados citológicos da PAAF suspeitos foram incluídos nos positivos e os resultados inconclusivos nos negativos.

Tabela 6 - Resultado da PAAF e da ultrassonografia – grupo sem tratamento neoadjuvante

	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
RESULTADO DA PAAF				<0,001 ^a
POSITIVO	12 (36,4%)	1 (2,4%)	13	
NEGATIVO	21 (63,6%)	41 (97,6%)	62	
	33	42	75	
LINFONODO ALTERADO NA ULTRASSONOGRRAFIA				0,009 ^b
SIM	24 (72,7%)	18 (42,9%)	42	
NÃO	9 (27,3%)	24 (57,1%)	33	
	33	42	75	

^a teste chi-quadrado de Pearson

^b razão de verossimilhança

Correlacionando a ultrassonografia com resultado da PAAF, obtivemos sensibilidade da ultrassonografia de 100%, especificidade de 53% e acurácia de 61% ($p<0,001$) (Tabela 7). Esta sensibilidade de 100% ocorreu, pois, todas as PAAF positivas foram em linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia. Nenhum linfonodo classificado como normal na ultrassonografia teve resultado da PAAF positivo (Figura 8).

Tabela 7 - Ultrassonografia x Resultado da PAAF

Resultado da PAAF Negativo		Resultado da PAAF Positivo		Total (n=75)	S	E	A	p
Linf. Alterado	Linf. Alterado	Linf. Alterado	Linf. Alterado					
negativo (VN)	positivo (FP)	negativo (FN)	positivo (VP)					
33	29	0	13	75	1,00	0,53	0,61	<0,001

Nomenclatura: VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Quando avaliamos o resultado da PAAF dos 42 linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia, obtivemos sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, respectivamente, de: 50%, 94%, 69%, 92% e 59% ($p=0,001$). Destes 42 linfonodos classificados como alterados, 18 (42,9%) foram negativos na cirurgia e 24 (57,1%) foram positivos. Analisando os resultados da PAAF, excluindo-se os 16 resultados inconclusivos, obtivemos sensibilidade da PAAF de 44%, especificidade de 97%, acurácia de 73%, valor preditivo positivo de 44% e valor preditivo negativo de 97% ($p<0,001$).

Dos 33 linfonodos classificados como normais na ultrassonografia, 24 (72,7%) tiveram resultado citológico da PAAF negativo e 9 (27,3%) resultado inconclusivo. Dos 24 linfonodos com PAAF negativa, 17 tiveram classificação patológica final negativa (pN0) e 7 axilas tiveram resultado final positivo na cirurgia, sendo que a classificação patológica foi: 2 axilas (pN1mi), 4 (pN1) e 1 (pN2). Dos 9 linfonodos com resultado da PAAF inconclusivo, 7 tiveram resultado final negativo na cirurgia (pN0) e 2 tiveram resultado final positivo, um com classificação patológica final pN1mi e um com pN1 (Figura 8).

Figura 8 - Fluxograma grupo sem tratamento neoadjuvante.

Todas as oito pacientes com punções com resultado citológico negativo que, na cirurgia, apresentaram resultado patológico final do linfonodo positivo tinham tumores do tipo histológico não especial. Das seis pacientes com punções com resultado inconclusivo que, na cirurgia, tiveram resultado patológico final do linfonodo positivo, cinco tinham tumores do tipo histológico não especial e apenas um carcinoma lobular invasivo. Das dezesseis pacientes com resultado da PAAF inconclusivo, cinco realizaram esvaziamento axilar e onze biópsias do linfonodo sentinela.

Das 12 axilas com resultado da PAAF positivo e linfonodo positivo na cirurgia, 11 realizaram esvaziamento axilar e apenas 1 biópsia do linfonodo sentinela. O número total de linfonodos ressecados foi de 137 e 51 linfonodos foram positivos (37,2%), com média de 4,2 linfonodos positivos. Das 46 pacientes com resultado da PAAF negativo, 28 realizaram biópsia do linfonodo sentinela e 18 esvaziamentos axilar. O número total de linfonodos ressecados foi de 304 e 24 linfonodos foram positivos (7,9%), com média de 0,5 linfonodos positivos. Incluindo as pacientes com resultado da PAAF inconclusivas, analisando, então, as 62 pacientes, 41 pacientes realizaram biópsia do linfonodo sentinela e 21 pacientes realizaram esvaziamento axilar.

O número total de linfonodos ressecados foi de 374 e 50 linfonodos foram positivos (13,3%), com média de 0,8 linfonodos positivos.

Quando analisamos separadamente as pacientes que foram submetidas a esvaziamento axilar (32 pacientes) e as pacientes que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (43 pacientes) para verificar se haveria diferença na sensibilidade da punção aspirativa por agulha fina e da ultrassonografia nestes dois subgrupos, observamos que apenas o cruzamento da PAAF com esvaziamento axilar é estatisticamente significativo ($p=0,002$), sendo que a sensibilidade na PAAF neste subgrupo foi de 48%, especificidade de 100% e acurácia de 63% (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultado da PAAF x Esvaziamento axilar

Esvaziamento axilar negativo		Esvaziamento axilar positivo		Total (n=32)	S	E	A	p
Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
negativo (VN)	positivo (FP)	negativo (FN)	positivo (VP)					
9	0	12	11	32	0,48	1,00	0,63	0,002

Nomenclatura: VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Analisando, separadamente, os tumores T1 e T2, para avaliar se há diferença dos resultados da PAAF e da ultrassonografia nestes dois subgrupos, observamos que a sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF no subgrupo T1 foi, respectivamente, de 75%, 79% e 79%, e, no grupo subgrupo T2, 35%, 100% e 67% (Tabela 9).

Tabela 9 - Tumores T1 e T2 x Resultado da PAAF

Tumor	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=73)	S	E	A	p
	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
	negativa (VN)	positiva (FP)	negativa (FN)	positiva (VP)					
T1	19	1	5	3	28	0,75	0,79	0,79	0,026
T2	22	0	15	8	45	0,35	1,00	0,67	<0,001

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Na ultrassonografia, a sensibilidade, especificidade e acurácia no grupo T1 não foi estatisticamente significativa e, no grupo T2, foi, respectivamente, de 74%, 59% e 67% (Tabela 10).

Tabela 10 - Tumores T1 e T2 x Ultrassonografia

Tumor	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=73)	S	E	A	p
	USG negativo	USG positivo	USG negativo	USG positivo					
	negativo (VN)	positivo (FP)	negativo (FN)	positivo (VP)					
T1	11	9	3	5	28	0,63	0,55	0,57	0,401
T2	13	9	6	17	45	0,74	0,59	0,67	0,024

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Excluindo as pacientes com tumores T3, obtivemos sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF de 35%, 98% e 71%, respectivamente, (Tabela 11) e da ultrassonografia de 63%, 55% e 57% (Tabela 12).

Tabela 11 - Tumores T1 + T2 x PAAF

Tumor	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=73)	S	E	A	p
	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
	negativa (VN)	positiva (FP)	negativa (FN)	positiva (VP)					
T1+T2	41	1	20	11	73	0,35	0,98	0,71	<0,001

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Tabela 12 - Tumores T1 + T2 x Ultrassonografia

Tumor	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=73)	S	E	A	p
	USG negativo	USG positivo	USG negativo	USG positivo					
	negativo (VN)	positivo (FP)	negativo (FN)	positivo (VP)					
T1+T2	24	18	9	22	73	0,63	0,55	0,57	0,016

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Dentre os critérios ultrassonográficos do linfonodo, os que apresentaram associação com metástase linfonodal no resultado anatomopatológico da cirurgia foram o espessamento cortical difuso e a obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso (Tabela 13). A média da espessura da cortical do linfonodo (medida na ultrassonografia) foi diferente entre as pacientes que tiveram ou não metástase linfonodal: $3,7 \pm 2,0$ mm nas pacientes com metástase e $2,3 \pm 1,3$ mm nas pacientes sem metástase ($p < 0,001$). O menor eixo do linfonodo (diâmetro transverso) também apresentou diferença nos dois grupos, com média de $0,6 \pm 0,2$ cm nas pacientes sem metástase e de $0,8 \pm 0,3$ cm nas pacientes com metástase ($p = 0,038$). As outras características avaliadas do linfonodo, palpabilidade, forma e maior eixo não apresentaram diferença estatística nas pacientes com e sem metástase linfonodal (Tabela 13).

Tabela 13 - Características ultrassonográfica dos linfonodos – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Linfonodo	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
LINFONODO PALPÁVEL				0,645 ^a
SIM	3 (10,3%)	2 (5,3%)	5	
NÃO	26 (89,7%)	36 (94,7%)	62	
	29	38	67	
FORMA LINFONODO				0,246 ^b
OVAL	32 (97%)	41 (97,6%)	73	
REDONDA	0 (0%)	1 (2,4%)	1	
LOBULADA	1 (3%)	0	1	
	33	42	75	
CORTICAL LINFONODO				0,008 ^b
SEM ESPESSAMENTO (<3mm)	10 (30,3%)	24 (57,1%)	34	
ESPESSAMENTO DIFUSO E SIMÉTRICO	15 (45,5%)	6 (14,3%)	21	
ESPESSAMENTO ASSIMÉTRICO	8 (24,2%)	12 (28,6%)	20	
	33	42	75	

continua

conclusão

Tabela 13 - Características ultrassonográfica dos linfonodos – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Linfonodo	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
HILO GORDUROSO				0,005 ^b
PRESERVADO	21 (63,6%)	38 (90,5%)	59	
PARCIALMENTE OBLITERADO	8 (24,2%)	4 (9,5%)	12	
TOTALMENTE OBLITERADO	4 (12,2%)	0 (0%)	4	
	33	42	75	
DIMENSÃO 1 - MAIOR EIXO (cm)	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8	75	0,877 ^c
DIMENSÃO 2 - MENOR EIXO (cm)	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2	75	0,038 ^c
ESPESSURA DA CORTICAL (mm)	3,7 ± 2,0	2,3 ± 1,3	75	<0,001 ^c

^a teste exato de Fisher^b razão de verossimilhança^c teste t-Student

Quando a cortical do linfonodo foi acessada pela análise da curva ROC, foi demonstrado que o critério acima de 2,65 mm correspondeu à sensibilidade de 71,2% e especificidade de 70,2% (área sob a curva: 0,753; intervalo de confiança 0,640-0,867; $p < 0,001$) (Figura 9).

Figura 9 - Curva ROC espessura da cortical.

Analisando as características do tumor, as que apresentaram associação com malignidade foram: a localização do tumor no quadrante superolateral, que teve maior correlação com presença de metástase linfonodal em relação às outras localizações ($p = 0,043$), tipo histológico não especial que apresentou mais axilas positivas em relação ao tipo especial ($p = 0,05$), presença de invasão angiolinfática, mais frequente nas pacientes com metástase linfonodal ($p < 0,001$), tamanho do tumor na avaliação pré-cirúrgica por meio dos exames de imagem, sendo que as pacientes com tumores maiores apresentaram mais metástase na axila, com média de $3,3 \pm 2,1$ cm nas pacientes com metástase e de $2,5 \pm 1,4$ cm nas pacientes sem metástase linfonodal ($p = 0,047$). A classificação patológica do tumor (pT) também apresentou diferença nas pacientes com e sem metástase, sendo que a maioria das pacientes sem metástase apresentou estadiamento pT1 e a maioria das pacientes com metástase apresentou estadiamento pT2, pT3 ou pT4 ($p = 0,035$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Características do tumor associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Tumor	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar			p
	POSITIVO	NEGATIVO	Total	
LOCALIZAÇÃO - QUADRANTES				0,043 ^a
QSL	17 (51,5%)	12 (28,6%)	29	
OUTROS	16 (48,5%)	30 (71,4%)	46	
	33	42	75	
TIPO HISTOLÓGICO				0,050 ^b
ESPECIAL	2 (6,1%)	9 (21,4%)	11	
NÃO ESPECIAL	31 (93,9%)	33 (78,6%)	64	
	33	42	75	
pT - TUMOR PRIMÁRIO				0,035 ^b
pT1	8 (24,2%)	22 (53,7%)	30	
pT2	21 (63,7%)	18 (43,9%)	39	
pT3	3 (9,1%)	1 (2,4%)	4	
pT4	1 (3,0%)	0 (0%)	1	
	33	41	74	

continua

conclusão

Tabela 14 - Características do tumor associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Tumor	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar			p
	POSITIVO	NEGATIVO	Total	
PRESENÇA DE INVASÃO ANGIOLINFÁTICA				<0,001 ^a
SIM	17 (51,5%)	6 (14,6%)	23	
NÃO	16 (48,5%)	35 (85,4%)	51	
	33	41	74	
TAMANHO DO TUMOR PRÉ-CIRÚRGICO (cm)	3,3 ± 2,1	2,5 ± 1,4	75	0,047 ^c

^a teste chi-quadrado de Pearson^b razão de verossimilhança^c teste t-Student

Quando o tamanho do tumor pré-cirúrgico foi acessado pela análise da curva ROC, foi demonstrado que o critério acima de 2,45 cm correspondeu à sensibilidade de 59,1% e especificidade de 60,7% (área sob a curva: 0,633; intervalo de confiança 0,505-0,761; p=0,042) (Figura 10).

Figura 10 - Curva ROC tamanho do tumor pré-cirúrgico.

As demais características do tumor avaliadas em nosso estudo, como grau histológico, grau nuclear, receptores de estrogênio e progesterona, Ki 67, HER 2, classificação molecular e presença de componente ductal “in situ”, não apresentaram diferença estatística significativa neste grupo sem tratamento neoadjuvante (Tabela 15).

Tabela 15 - Características do tumor não associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Tumor	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
GRAU HISTOLÓGICO				0,572 ^a
1	3 (9,1%)	7 (17,1%)	10	
2	17 (51,5%)	18 (43,9%)	35	
3	13 (39,4%)	16 (39,0%)	29	
	33	41	74	
GRAU NUCLEAR				0,797 ^a
1	1 (3,0%)	2 (4,9%)	3	
2	16 (48,5%)	22 (53,6%)	38	
3	16 (48,5%)	17 (41,5%)	33	
	33	41	74	
RECEPTOR HORMONAL ESTRÓGENO				1,000 ^b
SIM	29 (87,9%)	37 (90,2%)	66	
NÃO	4 (12,1%)	4 (9,8%)	8	
	33	41	74	
RECEPTOR HORMONAL PROGESTERONA				0,533 ^a
SIM	26 (78,8%)	29 (72,5%)	55	
NÃO	7 (21,2%)	11 (27,5%)	18	
	33	40	73	
Ki 67				1,000 ^c
≥ 15	20 (62,5%)	25 (62,5%)	45	
< 15	12 (37,5%)	15 (37,5%)	27	
	32	40	72	
HER 2				0,823 ^a
POSITIVO	5 (15,2%)	7 (17,1%)	12	
NEGATIVO	28 (84,8%)	34 (82,9%)	62	
	33	41	74	

continua

conclusão

Tabela 15 - Características do tumor não associadas à malignidade – grupo sem tratamento neoadjuvante

Características do Tumor	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR				0,637 ^a
LUMINAL A	13 (40,6%)	17 (43,6%)	30	
LUMINAL B	13 (40,6%)	18 (46,2%)	31	
HER 2 +	3 (9,4%)	1 (0,5%)	4	
TRIPLO NEGATIVO	3 (9,4%)	3 (7,7%)	6	
	32	29	71	
PRESENÇA DE COMPONENTE DE CARCINOMA DUCTAL "IN SITU"				0,646 ^c
SIM	22 (73,3%)	32 (78,1%)	54	
NÃO	8 (26,7%)	9 (21,9%)	17	
	30	41	71	

^a razão de verossimilhança^b teste exato de Fisher^c teste chi-quadrado de Pearson

Calculamos a sensibilidade, especificidade e acurácia da punção aspirativa por agulha fina e da ultrassonografia separando em subgrupos algumas características do linfonodo e do tumor que tiveram associação com metástase linfonodal.

Analisando a variável cortical do linfonodo, separando os linfonodos sem espessamento (34 linfonodos) dos linfonodos com espessamento (espessamento difuso e simétrico somados ao espessamento assimétrico – total de 41 linfonodos), obtivemos sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF de 52%, 94% e 71% nos linfonodos com espessamento cortical (Tabela 16). Não foi possível calcular a sensibilidade da PAAF dos linfonodos sem espessamento cortical, pois todos os resultados da PAAF foram negativos neste subgrupo. Na ultrassonografia, não houve diferença estatística no subgrupo sem espessamento cortical e no subgrupo com espessamento cortical não foi possível realizar o cálculo, pois todos os linfonodos com

espessamento cortical foram classificados como alterados na ultrassonografia.

Tabela 16 - Cortical do linfonodo x PAAF

Cortical do Linfonodo	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=75)	S	E	A	p
	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
	negativo (VN)	positivo (FP)	negativo (FN)	positivo (VP)					
Espessada	17	1	11	12	41	0,52	0,94	0,71	0,001

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Analisando a variável hilo gorduroso, obtivemos sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF de 19%, 97% e 69% nos linfonodos com hilo gorduroso preservado, e de 67%, 100% e 75% nos linfonodos com hilo gorduroso parcial ou completamente obliterado (Tabela 17). Na ultrassonografia, não houve diferença estatística entre os subgrupos do hilo gorduroso.

Tabela 17 - Hilo Gorduroso x PAAF

Hilo Gorduroso	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=75)	S	E	A	p
	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
	negativa (VN)	positiva (FP)	negativa (FN)	positiva (VP)					
Preservado	37	1	17	4	59	0,19	0,97	0,69	0,030
Obliterado	4	0	4	8	16	0,67	1,00	0,75	0,009

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Analisando a característica do tumor presença de invasão angiolinfática, obtivemos sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF de 47%, 100% e 61% nos tumores com invasão angiolinfática, e de 25%, 97% e 75% nos tumores sem invasão angiolinfática (Tabela 18). Na ultrassonografia, não

houve diferença estatística entre os subgrupos com e sem invasão angiolinfática.

Tabela 18 - Presença de invasão angiolinfática x PAAF

Presença de invasão angiolinfática	LS ou EA negativo		LS ou EA positivo		Total (n=75)	S	E	A	p
	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF	Result. PAAF					
	negativa (VN)	positiva (FP)	negativa (FN)	positiva (VP)					
Sim	6	0	9	8	23	0,47	1,00	0,61	0,013
Não	35	1	12	4	52	0,25	0,97	0,75	0,012

Nomenclatura: LS=linfonodo sentinela; EA=esvaziamento axilar; VN=verdadeiro negativo; FN= falso negativo; FP= falso positivo; VP=verdadeiro positivo; S=sensibilidade; E=especificidade; A=acurácia

Na análise da regressão logística multivariada, incluindo apenas as variáveis pré-cirúrgicas, as seguintes características foram associadas à presença de metástase linfonodal: espessura da cortical ($p = 0,005$), tamanho do tumor pré-cirúrgico ($p = 0,030$), *status* pré-menopausa ($p = 0,017$), tipo histológico não especial ($p = 0,034$) e localização do tumor no quadrante superolateral ($p = 0,011$), de acordo com a Tabela 19.

Tabela 19 - Regressão Logística binária usada para construir o nomograma

Característica	Coef.	SE Coef.	Z	p	Odds Ratio	95% CI
Constante	-7,596	2,190	-3,47	0,001		
Espessura da Cortical	0,612	0,220	2,78	0,005	1,84	1,20 - 2,84
Tamanho do tumor pré-cirúrgico	0,405	0,187	2,17	0,03	1,50	1,04 - 2,16
Status menopausal						
Não	1,646	0,688	2,39	0,017	5,19	1,35 - 19,98
Tipo histológico especial						
Não	3,530	1,670	2,12	0,034	34,24	1,30 - 900,45
Localização do tumor						
QSL	1,684	0,662	2,54	0,011	5,39	1,47 - 19,72

QLS: quadrante superolateral

Construímos um nomograma para prever a probabilidade de metástase linfonodal na axila baseado nos resultados da regressão logística multivariada usando a seguinte equação:

$$\ln(p/(1-p)) = -7.60 + 0.612 \times a + 0.405 \times b + 1.646 \times c + 3.53 \times d + 1.684 \times e$$

Nesta equação, **p** significa probabilidade de metástase axilar; **a** é a espessura da cortical do linfonodo medida na ultrassonografia (mm); **b** o tamanho do tumor pré-cirúrgico (cm); **c** o status menopausal (0 para pós-menopausa e 1 para pré-menopausa); **d** o tipo histológico (0 para especial e 1 para não especial); e **e** a localização do tumor (0 para outros quadrantes e 1 para quadrante superolateral) (Figura 11).

Figura 11 - Nomograma para prever a probabilidade de metástase linfonodal.

Como usar o nomograma

O nomograma tem 8 linhas. A primeira linha é a atribuição de pontos para cada variável. Para uma paciente individual, atribui-se para cada variável um valor de ponto de acordo com as características clinicopatológicas traçando uma linha vertical entre o valor da variável exata e a linha "Pontos". Posteriormente, um ponto total (linha 7) pode ser obtido somando todos os pontos atribuídos para as cinco variáveis. Finalmente, a probabilidade predita de metástase axilar pode ser obtida desenhando-se uma linha vertical entre a linha Pontos Totais e a linha final.

O poder de discriminação do modelo (incluindo todas as variáveis pré-cirúrgicas) é demonstrado pela área sob a curva ROC que foi de 0,848 (Figura 12).

Figura 12 - Curva ROC do modelo preditivo.

Uma área sob a curva ROC de 1 representa a discriminação perfeita de uma paciente com metástase linfonodal axilar de uma paciente sem. O modelo mostrou excelente desempenho com AUC de 0,848.

Na análise da regressão logística multivariada, incluindo todas as variáveis (pré e pós-cirúrgicas), as seguintes características foram associadas à presença de metástase linfonodal: espessura da cortical ($p = 0,009$), tamanho do tumor pré-cirúrgico ($p = 0,016$), tipo histológico não especial ($p = 0,11$), localização do tumor no quadrante superolateral ($p = 0,017$), *status* pré-menopausa ($p = 0,075$) e presença de invasão angiolinfática ($p = 0,021$), de acordo com a Tabela 20.

Tabela 20 - Regressão Logística binária com presença de invasão angiolinfática

Característica	Coef.	SE Coef.	Z	p	Odds Ratio	95% CI
Constante	-8,245	2,810	-2,93	0,003		
Espessura da Cortical	0,602	0,231	2,60	0,009	1,83	1,16 - 2,88
Tamanho do tumor pré-cirúrgico	0,493	0,204	2,42	0,016	1,64	1,10 - 2,44
Tipo histológico especial						
Não	3,562	2,227	1,60	0,110	35,24	1,10 - 2772,44
Localização do tumor						
QSL	1,693	0,706	2,40	0,017	5,44	1,36 - 21,74
Status menopausal						
Não	1,317	0,740	1,78	0,075	3,73	0,87 - 15,94
Presença de invasão angiolinfática						
Sim	1,648	0,716	2,30	0,021	5,20	1,28 - 21,17

QSL: quadrante superolateral

O tipo histológico foi mantido na regressão logística apesar do $p=0,11$; pois, na análise do Chi-quadrado, o valor de p foi 0,022.

Selecionamos algumas pacientes para mostrar como funciona o nosso modelo de predição de risco (Figuras 13 a 16).

Figura 13 - Exemplo 1 - Paciente de 79 anos, linfonodo classificado como normal na ultrassonografia, PAAF negativa, esvaziamento negativo (0/8). Usando o nomograma: espessura da cortical 2 mm (20 pontos); tamanho do tumor pré-cirúrgico 1,6 cm (7 pontos); tipo histológico não especial (66 pontos); localização do tumor quadrante superomedial (0 pontos); menopausa sim (0 pontos). Total de pontos: 93 = probabilidade de metástase axilar de 10%.

Figura 14 - Exemplo 2 - Paciente de 44 anos, linfonodo com espessamento assimétrico da cortical, PAAF negativa, linfonodo sentinela positivo, esvaziamento axilar positivo (1/24). Usando o nomograma: espessura da cortical 4mm (43 pontos); tamanho do tumor pré-cirúrgico 2,4 cm (14 pontos); tipo histológico não especial (66 pontos); localização quadrante superomedial (0 pontos); menopausa não (30 pontos). Total de pontos: 153 = probabilidade de metástase axilar de 72%.

Figura 15 - Exemplo 3 - Paciente de 42 anos, linfonodo com espessamento assimétrico da cortical, PAAF negativa, linfonodo sentinela negativo. Usando o nomograma: espessura da cortical 2,8 mm (29 pontos); tamanho do tumor 2,4 cm (14 pontos); tipo histológico especial (0 pontos); localização quadrante inferomedial (0 pontos); menopausa não (30 pontos). Total de pontos: 73 = probabilidade de metástase axilar de 3,5%.

Figura 16 - Exemplo 4 - Paciente de 43 anos, linfonodo com espessamento cortical difuso e obliteração completa do hilo gorduroso, PAAF positiva, esvaziamento axilar positivo (2/8). Usando o nomograma: espessura da cortical 9 mm (100 pontos); tamanho do tumor pré-cirúrgico 7 cm (49 pontos); tipo histológico especial (0 pontos); localização quadrante superolateral (30 pontos); menopausa não (30 pontos). Total de pontos: 209 = probabilidade de metástase axilar de 98%.

5.2 Resultados grupo com tratamento neoadjuvante

Das 71 pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, 67 realizaram quimioterapia neoadjuvante e 4 hormonioterapia neoadjuvante. Em relação à resposta ao tratamento, 10 apresentaram resposta patológica completa, 58 resposta parcial e 3 progressão da doença. Consideramos resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante como ausência de lesão residual na mama e na axila⁵⁷. Das 10 pacientes que tiveram resposta patológica completa, duas apresentavam subtipo molecular luminal B, quatro subtipo HER 2 positivo e quatro subtipo triplo negativo. Quando consideramos apenas resposta axilar, quatorze pacientes tiveram resposta axilar completa. Destas, quatro apresentavam subtipo luminal B, duas subtipo híbrido luminal B/HER2 positivo, quatro HER2 positivo e quatro subtipo triplo negativo.

Das 71 axilas analisadas, 32 (45%) tiveram resultado patológico final do linfonodo negativo e 39 (55%) tiveram resultado positivo. Apenas 8 (11,3%) pacientes realizaram biópsia do linfonodo sentinela e 63 (88,7%) realizaram esvaziamento axilar completo. O número total de linfonodos ressecados foi de 969, sendo 228 metastáticos (23,5%). O número médio de linfonodos metastáticos foi de 3,2 (0-46 linfonodos).

Neste grupo com tratamento neoadjuvante, não houve diferença estatística significativa entre as pacientes com e sem metástase quanto à idade e presença de antecedentes familiares positivos para câncer de mama. Houve diferença estatística entre as pacientes com e sem metástase linfonodal em relação ao *status* menopausal, com discreta maior prevalência de metástase nas pacientes pós-menopausa ($p=0,041$).

O tratamento cirúrgico foi conservador em 21 pacientes e 50 pacientes foram submetidas à mastectomia, sendo que as pacientes que realizaram mastectomia tiveram mais metástase linfonodal ($p=0,017$). Não houve diferença estatística da classificação clínica do tamanho do tumor (T) entre as pacientes com ou sem metástase linfonodal ($p= 0,496$), assim como, da classificação clínica dos linfonodos regionais (N) ($p = 0,158$) (Tabela 21).

Tabela 21 - Características clínicas das pacientes e do tumor – grupo com tratamento neoadjuvante

Características	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
IDADE	53,0 ± 9,7	50,7 ± 10,6	71	0,322 ^a
MENOPAUSA				0,041 ^b
Não	9 (29,0%)	14 (56,0%)	23	
Sim	22 (71,0%)	11 (44,0%)	33	
	31	25	56	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE CA DE MAMA				0,606 ^b
Primeiro Grau Pré-Menopausa	4 (11,8%)	1 (5,3%)	5	
Primeiro Grau Pós-menopausa	4 (11,8%)	2 (10,5%)	6	
Segundo Grau	2 (5,8%)	3 (15,8%)	5	
Nenhum	24 (70,6%)	13 (68,4%)	37	
	34	19	53	
TIPO DE CIRURGIA				0,017 ^c
Conservadora	7 (18,0%)	14 (43,7%)	21	
Mastectomia	32 (82,0%)	18 (56,3%)	50	
	39	32	71	
T - TUMOR PRIMÁRIO				0,496 ^b
T2	9 (23,1%)	10 (31,2%)	19	
T3	17 (43,6%)	13 (40,6%)	30	
T4	13 (33,3%)	9 (28,2%)	22	
	39	32	71	
N - LINFONODOS REGIONAIS				0,158 ^c
N0	8 (22,2%)	11 (35,5%)	19	
N1	14 (38,9%)	13 (41,9%)	27	
N2	11 (30,6%)	7 (22,6%)	18	
N3	3 (8,3%)	0 (0%)	3	
	36	31	67	

^a teste t-Student^b teste chi-quadrado de Pearson^c razão de verossimilhança

Das 71 axilas analisadas, 32 (45%) tiveram resultado patológico final do linfonodo negativo e 39 (55%) tiveram resultado positivo. De acordo com os critérios pré-estabelecidos de suspeição, o linfonodo foi considerado normal

pela ultrassonografia em 4 pacientes (5,6%) e suspeito em 67 pacientes (94,4%). Destes 4 linfonodos classificados como normais, um teve resultado da PAAF inconclusivo e o resultado final na cirurgia foi negativo (pN0) e três PAAF foram negativas, sendo que o resultado final na cirurgia em duas axilas foi negativo (pN0) e, em uma, continha micrometástase (pN1mi). Dos 67 linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia, 3 tiveram PAAF inconclusivas, 25 negativas e 39 positivas, como demonstrado na Figura 17.

Figura 17 - Fluxograma grupo com tratamento neoadjuvante.

Dentre os critérios ultrassonográficos do linfonodo, o único que apresentou associação com metástase linfonodal neste grupo foi a forma, estando as formas redonda e irregular associadas à malignidade ($p=0,035$). As outras características avaliadas do linfonodo: cortical, hilo, margens, espessura da cortical, presença de calcificações, maior e menor eixos não apresentaram diferença estatística nas pacientes sem e com metástase linfonodal neste grupo (Tabela 22).

Tabela 22 - Resultados da PAAF, ultrassonografia e características ultrassonográficas dos linfonodos – grupo com tratamento neoadjuvante

Características	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
RESULTADO DA PAAF				0,145 ^a
Negativa	14 (35,9%)	17 (53,1%)	31	
Positiva	25 (64,1%)	15 (46,9%)	40	
	39	32	71	
LINFONODO NA ULTRASSONOGRRAFIA				0,320 ^b
Normal	1 (2,6%)	3 (9,4%)	4	
Suspeito	38 (97,4%)	29 (90,6%)	67	
	39	32	71	
LINFONODO PALPÁVEL				0,513 ^a
Não	12 (41,4%)	14 (50,0%)	26	
Sim	17 (58,6%)	14 (50,0%)	31	
	29	28	57	
FORMA LINFONODO				0,035 ^a
Oval	33 (84,6%)	28 (87,5%)	61	
Redonda	4 (10,2%)	1 (3,1%)	5	
Lobulada	0 (0%)	3 (9,4%)	3	
Irregular	2 (5,2%)	0 (0%)	2	
	39	32	71	
CORTICAL LINFONODO				0,455 ^a
Sem Espessamento	1 (2,6%)	3 (9,4%)	4	
Espessamento Difuso e Simétrico	24 (61,6%)	19 (59,4%)	43	
Espessamento Assimétrico/Nodular	14 (35,8%)	10 (31,2%)	24	
	39	32	71	
HILO GORDUROSO				0,646 ^a
Preservado	13 (33,3%)	13 (40,6%)	26	
Parcialmente Obliterado	15 (38,5%)	9 (28,1%)	24	
Completamente Obliterado	11 (28,2%)	10 (31,3%)	21	
	39	32	71	
MARGEM LINFONODO				0,450 ^b
Bem Definida	39 (100%)	31 (96,9%)	70	
Mal Definida	0 (0%)	1 (3,1%)	1	
	39	32	71	
PRESENÇA DE CALCIFICAÇÕES LINFONODO				1,000 ^b
Não	37 (94,9%)	30 (93,7%)	67	
Sim	2 (5,1%)	2 (6,3%)	4	
	39	32	71	
DIMENSÃO 1 - MAIOR EIXO (cm)	2,1 ± 1	2 ± 0,9	70	0,511 ^c
DIMENSÃO 2 - MENOR EIXO (cm)	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,5	65	0,517 ^c
ESPESSURA DA CORTICAL (mm)	6,1 ± 3,8	5,4 ± 3,7	63	0,438 ^c

^a razão de verossimilhança^b teste exato de Fisher^c teste t-Student

Não houve diferença estatística entre as pacientes com e sem metástase linfonodal quanto às características do tumor tipo histológico, ao grau histológico e ao grau nuclear. As características do tumor que apresentaram diferença entre as pacientes sem e com metástase linfonodal foram receptores de estrógeno ($p < 0,001$) e progesterona ($p = 0,023$), sendo mais frequente a presença de receptores hormonais nas pacientes com metástase.

Neste grupo com tratamento neoadjuvante, a presença de metástase linfonodal foi mais frequente nas pacientes com HER 2 negativo ($p = 0,006$), subtipos luminais A e B ($p < 0,001$), e com Ki67 $< 15\%$ ($p = 0,037$). As pacientes com componente ductal “in situ” também apresentaram maior associação com metástase linfonodal ($p = 0,028$). Assim como no grupo não adjuvante, a presença de metástase foi maior em pacientes com presença de invasão angiolinfática ($p = 0,001$) (Tabela 23).

Ainda houve diferença estatística entre as pacientes com e sem metástase quanto ao estadiamento do tumor na peça cirúrgica (pT), sendo que a maioria das pacientes com estadiamento pT1 não apresentou metástase, e as pacientes pT2, pT3 e pT4 apresentaram metástase ($p = 0,008$). Neste grupo com tratamento neoadjuvante, houve diferença também no tamanho do tumor na peça cirúrgica, com média de $1,3 \pm 1,5$ cm nas pacientes sem metástase e $4,0 \pm 2,8$ cm nas pacientes com metástase ($p < 0,001$) e não houve diferença do tamanho do tumor pré-cirúrgico (Tabela 23).

Tabela 23 - Características do tumor – grupo com tratamento neoadjuvante

Características	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
TIPO HISTOLÓGICO				0,651 ^a
Especial	2 (5,1%)	3 (9,4%)	5	
Não Especial	37 (94,9%)	29 (90,6%)	66	
	39	32	71	
GRAU HISTOLÓGICO				0,161 ^b
1	3 (8,1%)	0 (0%)	3	
2	21 (56,8%)	11 (50,0%)	32	
3	13 (35,1%)	11 (50,0%)	24	
	37	22	59	
GRAU NUCLEAR				0,126 ^b
1	0 (0%)	1 (4,3%)	1	
2	9 (23,7%)	2 (8,7%)	11	
3	29 (76,3%)	20 (87,0%)	49	
	38	23	61	
RECEPTOR HORMONAL ESTRÓGENO				<0,001 ^c
Negativo	6 (15,4%)	17 (58,6%)	23	
Positivo	33 (84,6%)	12 (41,4%)	45	
	39	29	68	
RECEPTOR HORMONAL PROGESTERONA				0,023 ^c
Negativo	10 (35,7%)	19 (65,5%)	29	
Positivo	18 (64,3%)	10 (34,5%)	28	
	28	29	57	
Ki 67				0,037 ^b
<15%	9 (23,1%)	1 (3,3%)	10	
15-89%	29 (74,4%)	27 (90,0%)	56	
>90%	1 (2,5%)	2 (6,7%)	3	
	39	30	69	
HER 2				0,006 ^c
Negativo	36 (92,3%)	20 (66,7%)	56	
Positivo	3 (7,71%)	10 (33,3%)	13	
	39	30	69	
CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR				<0,001 ^b
Luminal A	7 (18,4%)	0 (0%)	7	
Luminal B	25 (65,8%)	12 (41,4%)	37	
HER 2	2 (5,3%)	5 (17,2%)	7	

continua

conclusão

Tabela 23 - Características do tumor – grupo com tratamento neoadjuvante

Características	Resultado do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar		Total	p
	POSITIVO	NEGATIVO		
Triplo Negativo	4 (10,5%)	12 (41,4%)	16	
	38	29	67	
pT - TUMOR PRIMÁRIO				0,008 ^b
pT1	8 (21,6%)	13 (65,0%)	21	
pT2	15 (40,6%)	5 (25,0%)	20	
pT3	10 (27,0%)	1 (5,0%)	11	
pT4	4 (10,8%)	1 (5,0%)	5	
	37	20	57	
pN - Linfonodos regionais				<0,001 ^b
pN0	0 (0%)	30 (100%)	30	
pN1	19 (51,3%)	0 (0%)	19	
pN2	11 (29,7%)	0 (0%)	11	
pN3	7 (19,0%)	0 (0%)	7	
	37	30	67	
PRESENÇA DE COMPONENTE DE CARCINOMA DUCTAL "IN SITU"				0,028 ^c
Não	8 (21,0%)	9 (50,0%)	17	
Sim	30 (79,0%)	9 (50,0%)	39	
	38	18	56	
PRESENÇA DE INVASÃO ANGIOLINFÁTICA				0,001 ^c
Não	17 (47,2%)	25 (96,1%)	42	
Sim	19 (52,8%)	1 (3,9%)	20	
Total	36	26	62	
TAMANHO DO TUMOR – PRÉ-CIRÚRGICO (cm)	5,4 ± 2,6	5,1 ± 2,6	70	0,638 ^d
TAMANHO DO TUMOR - PEÇA CIRÚRGICA (cm)	4 ± 2,8	1,3 ± 1,5	70	<0,001 ^d

^a Teste exato de Fisher^b razão de verossimilhança^c teste chi-quadrado de Pearson^d teste t-Student

6 DISCUSSÃO

Das 145 pacientes (146 axilas) que foram submetidas à cirurgia no nosso estudo, 75 não realizaram tratamento neoadjuvante e 71 realizaram tratamento. As pacientes que foram submetidas a tratamento neoadjuvante apresentavam tumor localmente avançado (pelo menos T2N1), realizaram o tratamento neoadjuvante para permitir a realização de cirurgia conservadora ou apresentavam tumor primário inoperável e realizaram o tratamento neoadjuvante para possibilitar o tratamento cirúrgico.

A média de idade das pacientes no grupo com tratamento neoadjuvante foi de 52 anos *versus* 56,9 anos no grupo sem tratamento. A presença de tumores mais agressivos em pacientes mais jovens já foi descrita em outros estudos^{17,19,58}. O número de mastectomias foi maior no grupo com tratamento neoadjuvante, 70,4% *versus* 47,3% no grupo sem tratamento.

Como já era esperado, as pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante apresentavam tumores com estadiamento clínico maior, sendo 26,4% T2, 41,7% T3 e 31,9% T4. No estudo de Graham *et al.* (58), o estadiamento clínico das pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante foi de 15,4% T1, 42,7% T2, 34,3% T3 e 7,6% T4. A porcentagem de axilas positivas na cirurgia no nosso estudo foi de 48,6%, muito acima do estudo de Graham *et al.*, que apresentou 12,4% de axilas metastáticas. Podemos notar que as pacientes do nosso estudo apresentam tumores mais avançados em relação às do estudo de Graham *et al.*, o que pode ser justificado pela carência de acesso a saúde no nosso país e por uma melhor assistência em Alberta, Canadá, onde foi conduzido o estudo de Graham *et al.*

Em relação aos dados ultrassonográficos do linfonodo, no grupo que realizou tratamento neoadjuvante, os linfonodos eram mais alterados, com mais formas redondas e irregulares, cortical mais espessada, dimensões maiores do maior e menor eixos do linfonodo, e maior presença de hilo

gorduroso parcialmente e completamente obliterados. Em decorrência disso, tivemos 94,3% dos linfonodos classificados como suspeitos no grupo com tratamento *versus* 38,2% no grupo sem tratamento. No grupo com tratamento neoadjuvante, 56,3% das PAAF foram positivas *versus* 17,3% no grupo sem tratamento. Todos estes achados apenas confirmam que os tumores mais avançados foram direcionados para o tratamento neoadjuvante.

Quando analisamos as características dos tumores nos dois grupos, vemos que, como seria esperado, na avaliação pré-cirúrgica, os tumores do grupo com tratamento neoadjuvante são maiores, com média de 5,2 cm *versus* 2,9 cm no grupo sem tratamento. Porém, devido ao efeito do tratamento, o tamanho do tumor na peça cirúrgica não apresentou diferença estatística entre os dois grupos, com média de 2,6 cm no grupo sem tratamento e 2,8 cm no grupo com tratamento. Podemos notar também que, no grupo com tratamento neoadjuvante, os tumores apresentavam menos positividade para receptores hormonais, com maior porcentagem de tumores triplo negativos no grupo com tratamento, 25,5% *versus* 8,5% no grupo sem tratamento. Esta maior prevalência de tumores luminal B, HER 2 positivo e triplo negativo no grupo que realizou a quimioterapia neoadjuvante pode ser explicada pelo menor direcionamento de pacientes com tumores luminal A para quimioterapia neoadjuvante, devido à menor resposta deste subtipo molecular^{59,60}.

6.1 Discussão grupo sem tratamento neoadjuvante

Neste grupo sem tratamento neoadjuvante, tivemos uma discreta associação da idade mais jovem das pacientes e do *status* pré-menopausa com a maior presença de metástase linfonodal, como já foi descrito em estudos prévios^{5,17,19}. Quando avaliamos o tratamento cirúrgico, observamos que as pacientes que realizaram mastectomia tiveram menos metástase que as pacientes que realizaram cirurgia conservadora (39% das pacientes que realizaram mastectomia apresentaram metástase linfonodal *versus* 49% das

pacientes que realizaram cirurgia conservadora). Devido ao número pequeno de pacientes, 36 que realizaram mastectomia e 39 cirurgias conservadoras, o mais provável é que tal achado se deva ao acaso.

Como já era esperado, houve uma presença crescente de metástase de acordo com o aumento do estadiamento clínico do tumor, sendo que 28,5% dos tumores T1 apresentaram metástase linfonodal, 51% dos tumores T2 e 100% dos tumores T3. Esta associação de maior tamanho do tumor com maior prevalência de metástase linfonodal também já foi descrita em diversos estudos^{6,17,19,33}. Outro achado que já era esperado foi a associação do estadiamento clínico da axila N1 com a presença de metástase linfonodal, das 13 axilas classificadas como N1, 12 apresentaram metástase linfonodal.

A sensibilidade da ultrassonografia no nosso estudo de 73% e especificidade de 57% é congruente com a metanálise de Alvarez *et al.*³², que obtiveram sensibilidade variando de entre 54,7% e 92,3%, e a especificidade de 80,4% a 97,1% quando foram utilizados critérios morfológicos do linfonodo. O trabalho de Lee *et al.* também relatou dados semelhantes com sensibilidade da ultrassonografia variando entre 50% e 73%, e a especificidade variando entre 70% e 96%¹⁰.

Os dados da punção aspirativa por agulha fina do nosso estudo, sensibilidade de 36% e especificidade de 98% estão de acordo com o estudo de Alvarez *et al.* (32), que mostrou sensibilidade da biópsia de linfonodo entre 30,6% (22,5–39,6%) e 62,9% (49,7–74,8%), e especificidade de 100% (94,8–100%), e, com os dados recentes do estudo de Moorman *et al.*, que obteve sensibilidade de 42,2 % e especificidade de 97,1%⁶¹. Porém, a sensibilidade da PAAF no nosso estudo é muito baixa quando comparada com demais estudos, como Bonnema *et al.*¹¹ que obteve 80%, Ciatto *et al.*¹⁶ de 72,6%, Koeliker *et al.*²⁰ entre 71-75%, Mainiero *et al.*¹⁵ de 59%, Houssami *et al.*¹⁴ de 79,6% e o estudo brasileiro recente de Rocha *et al.*⁶², que obteve sensibilidade da PAAF de 79,4%.

Um fator que pode justificar em parte a baixa sensibilidade da PAAF no nosso estudo é o fato de termos incluído linfonodos sem alteração na ultrassonografia, quando a maioria dos estudos incluía apenas linfonodos

considerados atípicos na ultrassonografia^{11,15,32,61,63}. Quando avaliamos o resultado da PAAF dos 42 linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia, obtivemos sensibilidade de 50% ($p=0,001$), melhor que os 36% obtidos com todos os linfonodos. Com exceção dos estudos de Rocha *et al.*⁶², de Koelliker *et al.*²⁰ e da metanálise de Houssami *et al.*¹⁴, que incluíram tanto linfonodos classificados na ultrassonografia como normais ou alterados, todos os demais estudos incluíram apenas linfonodos considerados alterados na ultrassonografia.

Quando analisamos os resultados da PAAF, excluindo-se os 16 resultados inconclusivos, obtivemos sensibilidade de 44%, não muito acima dos 36%, o que não demonstra grande influência dos resultados inconclusivos na baixa sensibilidade da PAAF nosso estudo.

É sabido na literatura que as metástases em linfonodos axilares de carcinomas lobulares invasivos são mais difíceis de detectar na análise citológica de punções aspirativas por agulha fina devido a suas células serem menores, se parecerem com linfócitos e estarem mais espalhadas pelo linfonodo. Por isso, as taxas de falsos negativos da PAAF em carcinomas lobulares invasivos são maiores em relação aos carcinomas ductais invasivos, segundo estudo de Topps *et al.*⁶⁴, que mostrou sensibilidade da PAAF de 98,4% nos carcinomas ductais invasivos *versus* 53,6% nos lobulares invasivos. No nosso estudo, porém, não podemos justificar a baixa sensibilidade da PAAF devido ao tipo histológico, pois todas as PAAF realizadas nas sete pacientes com carcinomas lobulares invasivos foram negativas, não sendo possível calcular a sensibilidade neste subgrupo.

Para avaliarmos se a baixa sensibilidade da PAAF no nosso estudo poderia estar relacionada ao fato do linfonodo puncionado não ser o linfonodo sentinela retirado na cirurgia, realizamos uma nova análise da PAAF separando as 43 axilas submetidas à biópsia do linfonodo sentinela das 32 submetidas a esvaziamento axilar. No caso das pacientes que realizaram biópsia do linfonodo sentinela, não foi possível calcular a sensibilidade da PAAF, pois a análise não foi estatisticamente significativa. Para as 32 axilas submetidas a esvaziamento axilar, obtivemos uma sensibilidade da PAAF de

48%, especificidade de 100% e acurácia de 63% ($p=0,002$). Entretanto, o fato de termos realizado tanto biópsia do linfonodo sentinela como esvaziamento axilar não justifica baixa sensibilidade da PAAF no nosso estudo, pois a maioria dos estudos também utilizou estas duas técnicas cirúrgicas de abordagem da axila.

Ao contrário do sugerido no estudo de Koelliker *et al.*²⁰, no nosso estudo, não houve benefício da realização da punção aspirativa por agulha fina em linfonodos classificados como normais na ultrassonografia, pois nenhum linfonodo normal apresentou resultado da PAAF positivo. Outro dado do nosso estudo que diverge do estudo de Koelliker *et al.* é a sensibilidade da PAAF ser maior nos tumores T1 em relação aos T2, sendo 75% nos tumores T1 e 35% nos tumores T2 (Tabela 9), enquanto o estudo de Koelliker *et al.*²⁰ obteve sensibilidade de 56% nos tumores T1 e 64-73% nos tumores T2. O que tornou a sensibilidade da PAAF muito baixa nos tumores T2 no nosso estudo foi a alta taxa de falsos negativos (65%). A sensibilidade da PAAF nos tumores T1 e T2 somados foi de 35% ($p<0,001$), praticamente a mesma do total da população 36% ($p<0,001$).

Analisando os dados da ultrassonografia de acordo com os tamanhos do tumor T, verificamos que a sensibilidade é de 74% nos tumores T2 ($p=0,024$), pouco maior que o total da população 72,7% ($p=0,009$) e que a sensibilidade da ultrassonografia nos tumores T1 e T2 somados foi de 63% ($p=0,016$), pouco menor que o total da população, como verificamos nas tabelas 10 e 12. Infelizmente, não foi possível calcular o valor da sensibilidade da ultrassonografia apenas para os tumores T1 devido a $p=0,4$. De modo semelhante, Lee *et al.*⁴⁹ obtiveram sensibilidade da ultrassonografia nos tumores T1, T2 e T3 de, respectivamente, 46%, 42% e 67%.

Recentemente, a publicação dos resultados do ACOSOG Z0011⁴¹ veio questionar o real benefício da ultrassonografia com PAAF axilar nas pacientes com tumores de mama inicial. Entretanto, a ultrassonografia ainda pode ser útil na avaliação pré-cirúrgica destas pacientes, indicando quais seriam as candidatas à utilização do protocolo Z0011. Em diversos estudos, a ultrassonografia foi capaz de excluir doença N2 e N3, com valor preditivo

negativo de 96%^{65,66}. No nosso estudo, neste grupo sem tratamento neoadjuvante, apenas 8 pacientes tiveram resultado final pN2 e pN3 (Tabela 24), sendo que, destas, apenas 1 pN2 (12,5%) foi um falso negativo na ultrassonografia.

Tabela 24- Correlação de achados suspeitos na ultrassonografia com a classificação patológica dos linfonodos regionais – grupo sem tratamento neoadjuvante

	LINFONODO ALTERADO NA ULTRASSONOGRAFIA		p
	Sim	Não	
pN - Linfonodos Regionais			0,034 ^a
pN0	18 (43,9%)	23 (56,1%)	
pN1	17 (68%)	8 (32%)	
pN2	4 (80%)	1 (20%)	
pN3	3 (100%)	0 (0%)	

^aLikelihood Ratio

No nosso estudo, encontramos média de 4,2 linfonodos positivos na cirurgia nas 12 pacientes que tiveram linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia e resultado da PAAF positivos, dados semelhantes aos descritos no estudo de Farrell *et al.*⁴⁵, que encontraram 5,2 linfonodos positivos na cirurgia na mesma situação de ultrassonografia e PAAF positivas. E, nas pacientes com PAAF negativas, Farrell *et al.* encontraram média de linfonodos acometidos de 0,5 enquanto nós encontramos média de 0,5 linfonodos positivos excluindo os resultados da PAAF inconclusivos e, de 0,8 incluindo os resultados inconclusivos. Tais achados do nosso estudo reforçam o papel da ultrassonografia e da PAAF mesmo nesta era pós-Z0011, pois a ultrassonografia e a PAAF na avaliação pré-operatória podem ajudar a selecionar quais as pacientes podem ser incluídas no protocolo Z0011 e quais devem ser direcionadas à quimioterapia neoadjuvante^{45,67}.

Um dos objetivos do nosso trabalho era determinar se algumas características ultrassonográficas do linfonodo estão mais associadas à metástase linfonodal. Nossos dados demonstraram que os achados na ultrassonografia de obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso e o

espessamento cortical difuso tiveram associação com linfonodos positivos na cirurgia. Nossa análise da curva ROC demonstrou que linfonodos com espessura da cortical na ultrassonografia acima de 2,65 mm apresentam maior associação com malignidade, com sensibilidade neste ponto de corte de 71,2% e especificidade de 70,2% ($p < 0,001$).

Outros estudos já demonstraram esta associação de espessamento cortical e obliteração do hilo gorduroso com metástase linfonodal^{15,20,52,62}, sendo que os estudos de Mainiero *et al.*¹⁵ e Rocha *et al.*⁶² concluíram que a espessura da cortical maior que 3 mm está associada à metástase linfonodal, enquanto o estudo de Lee *et al.*⁵² demonstrou, por meio da curva ROC, uma associação de espessura da cortical maior que 3,8 mm com metástase linfonodal. O menor eixo do linfonodo também apresentou diferença no nosso estudo, sendo maior nas pacientes com metástase linfonodal ($0,8 \pm 0,3$ cm nas pacientes com metástase *versus* $0,6 \pm 0,2$ cm nas pacientes sem metástase). Este achado já foi descrito em estudos com ressonância magnética, no estudo de Baltzer *et al.*⁶⁸, o diâmetro do menor eixo do linfonodo foi de $10,8 \pm 6,8$ mm nas pacientes com metástase *versus* $6,3 \pm 1,6$ mm nas pacientes sem metástase. O estudo de Qiu *et al.*¹⁸ também demonstrou esta associação, sendo a probabilidade de metástase maior de acordo com o maior diâmetro transversal do linfonodo.

Todas as características do tumor associadas à malignidade no nosso estudo, localização do tumor no quadrante superolateral, tipo histológico não especial, presença de invasão angiolinfática e tamanho do tumor, já foram relatadas na literatura^{6,17,18,33,39}. No estudo de Yoshihara *et al.*³³, quatro parâmetros se mostraram preditores independentes de metástase linfonodal na análise multivariada, nesta ordem de importância: invasão angiolinfática, tamanho do tumor primário (pT), multifocalidade e a localização do tumor. No nosso estudo, a presença de invasão angiolinfática, o tamanho do tumor pré-cirúrgico, e a localização no quadrante superolateral tiveram associação com metástase linfonodal nas análises univariada e multivariada.

Os estudos de Bevilacqua *et al.*, de 2002 e 2007^{17,69}, mostraram uma menor presença de metástase axilar com a localização do tumor no quadrante

superomedial e maior presença de metástase nas localizações lateral. O estudo de 2007¹⁷ também relatou associação entre maior presença de metástase axilar e o tipo histológico não especial. A única diferença é que, em 2007 quando foi publicado o artigo, o subtipo não especial incluía os carcinomas lobulares e, a partir de 2012, pela nova classificação dos tumores de mama pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os carcinomas lobulares invasivos foram incluídos nos subtipos especiais⁷⁰.

Quando analisamos a correlação do tamanho do tumor pré-cirúrgico com a metástase linfonodal axilar por meio da curva ROC, obtivemos um valor de corte para o tamanho do tumor de 2,45 cm, como demonstrado na Figura 4 (sensibilidade: 59,1%; especificidade: 60,7%; $p=0,042$). Utilizamos o valor do tamanho pré-cirúrgico obtido nos exames de imagem (ressonância magnética, ultrassonografia ou mamografia), pois acreditamos que este dado é mais útil na aplicação clínica. Muitos estudos já relataram esta associação de maior tamanho do tumor e metástase linfonodal^{4,16,17,33,69}, porém nenhum adotou um valor de corte. O que observamos nestes estudos é um aumento da porcentagem de metástase linfonodal nos tumores acima de 2 cm, que é compatível com nosso estudo, que mostra por meio da curva ROC maior probabilidade de metástase nos tumores acima de 2,45 cm.

Outras características do tumor já relatadas na literatura como associadas a maior presença de metástase linfonodal, como grau histológico¹⁸, presença de receptores hormonais de estrógeno e progesterona^{17-19,39}, e HER 2 negativo³⁹ não apresentaram associação no nosso estudo. Esta não associação pode ter ocorrido pelo número pequeno de pacientes incluído no nosso estudo. A multifocalidade também relatada em alguns estudos como associada à presença de metástase linfonodal^{17,33} não foi avaliada no nosso estudo.

Analisando a sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF nos linfonodos com espessamento cortical (41 linfonodos), obtivemos, respectivamente, 52%, 94% e 71% ($p=0,001$) *versus* 36,4%, 97,6%, 70,7% ($p<0,001$) no total das pacientes deste grupo sem tratamento neoadjuvante. Esta maior sensibilidade é justificada tanto pela maior probabilidade de o

linfonodo com espessamento cortical ser positivo quanto pela dificuldade técnica de realizar a punção aspirativa em linfonodos sem espessamento cortical.

Calculamos a sensibilidade e especificidade da PAAF de acordo com os achados ultrassonográficos do hilo gorduroso e, obtivemos para os linfonodos com hilo gorduroso preservado sensibilidade de 19%, especificidade de 97% e acurácia de 69% ($p=0,030$) e, nos linfonodos com hilo gorduroso parcial ou completamente obliterado sensibilidade de 67%, especificidade de 100% e acurácia de 75% ($p=0,009$). Estes dados reforçam o achado já descrito que a PAAF deve ser realizada apenas em linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia.

Quando calculamos a sensibilidade, especificidade e acurácia da PAAF separando as pacientes com tumores com e sem a presença de invasão angiolinfática, observamos maior sensibilidade da PAAF no subgrupo com invasão 47% ($p=0,013$) *versus* 25% no subgrupo sem invasão ($p=0,012$), sendo a sensibilidade no subgrupo sem invasão até menor que na população total, que foi de 36,4% ($p<0,001$). A maior sensibilidade da PAAF no grupo com invasão angiolinfática se justifica pela maior probabilidade do tumor com invasão angiolinfática apresentar metástase linfonodal. No nosso estudo dos 23 tumores com invasão angiolinfática, 17 (73,9%) apresentaram metástase axilar e dos 51 tumores sem invasão angiolinfática, 16 apresentaram metástase axilar (31,4%). De modo semelhante, Yoshihara *et al.*³³ encontraram 75,5% de metástase axilar nas pacientes com presença de invasão angiolinfática.

Um dos nossos objetivos era elucidar o papel da PAAF na avaliação pré-operatória das pacientes com câncer de mama invasivo. A nossa sensibilidade de 36% da PAAF, apesar de baixa, subiu para 50% quando incluímos apenas linfonodos classificados como alterados na ultrassonografia, e foi de 67% nos linfonodos com hilo gorduroso parcial ou completamente obliterado. Em linfonodos com espessamento cortical (principalmente acima de 2,65 mm) e com obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso, a punção aspirativa pode ser útil, pois uma PAAF positiva

inviabiliza a inclusão das pacientes no tratamento proposto pelo estudo Z0011, e as pacientes devem ser encaminhadas para o esvaziamento axilar ou quimioterapia neoadjuvante, já que uma PAAF positiva no nosso estudo correspondeu a uma média de 4,2 linfonodos positivos na cirurgia.

No modelo matemático que construímos para prever a probabilidade de metástase linfonodal, as variáveis pré-cirúrgicas que incluímos: espessura da cortical do linfonodo medida na ultrassonografia ($p=0,005$), tamanho do tumor pré-cirúrgico ($p=0,030$), *status* menopausal ($p=0,017$), tipo histológico ($p=0,034$) e localização do tumor ($p=0,011$) já foram descritas em outros modelos matemáticos semelhantes, como o de Bevilacqua *et al.*¹⁷, Qiu *et al.*¹⁸ e Zhang *et al.*¹⁹. Por meio da análise da curva ROC do modelo, obtivemos uma área sob a curva de 0,848, indicando excelente discriminação do modelo em prever as pacientes com ou sem chance de apresentar metástase linfonodal. De modo semelhante, o estudo de Bevilacqua *et al.*¹⁷ obteve área sob a curva ROC do modelo de 0,754, Qiu *et al.*¹⁸ obtiveram a área sob a curva de 0,864 e Zhang *et al.*¹⁹ obtiveram a área sob a curva ROC do modelo de 0,7.

Os modelos de predição de risco de Bevilacqua *et al.*¹⁷ e Zhang *et al.*¹⁹ incluíram apenas características das pacientes e dos tumores, sendo a maioria das características pós-cirúrgica. Nenhum dos dois estudos incluiu o *status* menopausal, mas os dois incluíram a idade, sendo a probabilidade de metástase linfonodal maior quanto menor a idade da paciente. No nosso estudo, a idade não teve associação na análise multivariada e sim o *status* menopausal, apresentando as pacientes na pré-menopausa maior risco de ter metástase axilar. A presença de invasão angiolinfática, apesar de também ser uma variável independente na análise multivariada no nosso estudo ($p=0,021$), não foi incluída no nosso modelo de predição de risco por ser uma característica que só é obtida após a cirurgia. No modelo de predição de risco de Bevilacqua *et al.*¹⁷, a presença de invasão angiolinfática foi incluída como associada à metástase linfonodal.

Neste cenário pós-ACOSOG Z0011, a dúvida que ainda permanece é quais pacientes se beneficiam da avaliação pré-operatória da axila com a

ultrassonografia. O estudo SOUND⁴⁹, que está em andamento no Instituto Europeu de Milão, talvez nos ajude a responder esta questão, pois está usando a ultrassonografia como método de triagem de quais pacientes devem ou não realizar abordagem da axila.

O estudo piloto randomizado realizado na Faculdade de Medicina da *Washington University*⁴⁸ obteve valor preditivo negativo da ultrassonografia de 96,9% para excluir doença clínica na axila. Apesar de serem dados iniciais a continuação deste estudo, assim como os resultados futuros do SOUND, poderá indicar a tendência de a ultrassonografia axilar vir a ser ferramenta fundamental no planejamento cirúrgico da axila em pacientes com câncer de mama, evitando, muitas vezes, em grupos específicos, até a abordagem cirúrgica da axila. Por isso, é de fundamental importância que os radiologistas saibam identificar as características ultrassonográficas dos linfonodos associadas à malignidade.

Neste contexto cada vez mais conservador em relação à abordagem da axila, os modelos matemáticos de predição de risco de metástase linfonodal axilar podem ajudar na escolha das pacientes que não precisarão realizar nenhuma abordagem cirúrgica da axila. Pacientes mais idosas, pós-menopausa, com tumores menores, com grau histológico e nuclear mais baixos, receptores hormonais negativos, com localização do tumor nos quadrantes mediais, tipo histológico dos subtipos especiais e com linfonodos sem alterações na ultrassonografia poderão ser as principais candidatas a não abordagem da axila segundo os achados do nosso estudo somados aos estudos de Bevilacqua *et al.*¹⁷, Qiu *et al.*¹⁸ e Zhang *et al.*¹⁹. O estudo de Zhang *et al.*, multicêntrico, realizado na China, demonstrou uma taxa de falsos negativos do seu modelo matemático de 6,9% quando usou o valor de corte de até 20% de probabilidade de metástase linfonodal, enquanto a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) relata uma taxa de falsos negativos da biópsia do linfonodo sentinela de 4,6% a 16,7%³. Isto é, segundo este modelo, para este valor de corte de até 20% de probabilidade de malignidade, seria segura a não realização de abordagem da axila.

Embora estes modelos matemáticos precisem ser validados em outras populações, são ferramentas interessantes que podem vir a ajudar, em um futuro próximo, a decisão, muitas vezes difícil, de qual a melhor abordagem da axila em cada paciente. Neste contexto atual de um tratamento oncológico cada vez mais direcionado para o indivíduo, com terapias-alvo muito específicas para cada tipo de tumor, o tratamento da axila também será cada vez mais direcionado, baseado nas características clínicas das pacientes, do tumor e, muitas vezes, somada às características ultrassonográficas do linfonodo. Todas estas informações juntas poderão beneficiar muito o tratamento das pacientes, tornando-o menos invasivo e ocasionando menos sequelas a longo prazo.

Uma limitação do nosso estudo foi ter incluído poucas pacientes. Apesar de terem sido colhidas, inicialmente, 182 pacientes, devido ao grande direcionamento para o tratamento neoadjuvante, restaram apenas 75 pacientes cujos resultados do nosso estudo são comparáveis aos demais estudos já realizados na literatura. Apesar desta limitação, nosso estudo conseguiu confirmar características ultrassonográficas do linfonodo e características do tumor associadas à malignidade já relatadas em outros estudos.

Nosso estudo difere dos demais da literatura por apresentar tumores mais avançados, tivemos 44% de metástase axilar no grupo sem tratamento adjuvante e 53,5% no grupo com tratamento neoadjuvante. Somando-se a isso, a maioria dos tumores no nosso estudo tem estadiamento clínico T2, sendo muitos ainda T3 e T4 no grupo que realizou tratamento neoadjuvante. Isso pode ser justificado pelo acesso das nossas pacientes ao serviço de saúde. Nosso hospital é terciário e drena pacientes do Brasil inteiro, sendo que, na maioria das vezes, as pacientes demoram até chegar ao nosso serviço. Por isso, temos tumores mais avançados em relação aos países mais desenvolvidos, que são a origem da maioria dos artigos publicados na literatura.

Ainda assim, nosso modelo de predição de risco de metástase axilar foi congruente com os demais existentes na literatura. Novos estudos precisam

ser realizados para validá-lo em outras populações, mas, por nossa população ter certas particularidades muito provavelmente encontradas em outros países em desenvolvimento, nosso modelo pode vir a ajudar estas outras populações que têm similaridades com a nossa.

6.2 Discussão grupo com tratamento neoadjuvante

No grupo com tratamento neoadjuvante, 10 (14%) das 71 pacientes tiveram resposta patológica completa. Este dado é congruente com os dados da literatura que demonstram resposta patológica completa variando entre 6 a 26%⁷¹. Destas 10 pacientes, 2 apresentavam classificação molecular luminal B, 4 HER 2 positivo e 4 triplos negativo. Apesar de ser um número pequeno de pacientes com resposta patológica completa no nosso estudo, nossos dados são condizentes com a literatura, que demonstra maior resposta à quimioterapia nas classificações moleculares HER 2 positivo e triplo negativo^{59,71,60,72}.

Não houve diferença estatística entre as pacientes com e sem metástase linfonodal quanto à idade e a antecedentes familiares positivos para câncer de mama. As pacientes pós-menopausa apresentaram mais metástase linfonodal que as pacientes pré-menopausa neste grupo ($p=0,041$). Este achado é contrário ao encontrado no grupo sem tratamento neoadjuvante no qual, tanto na análise univariada como na multivariada, o *status* pré-menopausa teve maior associação com metástase linfonodal. Esta associação neste grupo entre pós-menopausa e maior presença de metástase poderia ser explicada pela resposta ao tratamento neoadjuvante ser melhor nas pacientes na pré-menopausa. Das 23 pacientes na pré-menopausa avaliadas neste grupo, 6 apresentaram resposta patológica completa e 17 respostas parciais, e, das 33 pacientes pós-menopausa, apenas 3 apresentaram resposta patológica completa, 28 respostas parciais e 2 progressões da doença. Porém, nosso número de pacientes é muito

pequeno para se concluir assertivamente que existe esta associação entre melhor resposta ao tratamento em pacientes na pré-menopausa.

Neste grupo com tratamento neoadjuvante, muito provavelmente devido ao efeito do tratamento nos linfonodos, não houve correlação entre os resultados das punções aspirativas por agulha fina e a presença ou ausência de metástase linfonodal. Das 40 pacientes que apresentavam PAAF positiva na avaliação inicial da axila, 15 (37,5%) tiveram classificação patológica na cirurgia pN0, demonstrando resposta dos linfonodos ao tratamento.

Nestas pacientes com tratamento neoadjuvante, o único critério ultrassonográfico do linfonodo que apresentou associação com metástase foi a forma redonda ou irregular. As demais características do linfonodo neste grupo não foram capazes de diferenciar os linfonodos com e sem metástase. Isso pode ser decorrente da maioria dos linfonodos ter sido classificada como suspeita na ultrassonografia neste grupo. Dos 71 linfonodos analisados, 67 foram classificados como suspeitos na ultrassonografia e apenas 4 como normais.

Neste grupo com tratamento neoadjuvante, observamos que a presença de receptores hormonais de estrógeno ($p < 0,001$) e progesterona ($p = 0,023$) esteve associada à metástase axilar, com maior prevalência de metástase nos subtipos moleculares luminal A e B em relação ao subtipo triplo negativo, como já foi descrito em alguns estudos^{35,36,39}. Porém, no nosso estudo, apesar dos achados estatisticamente significantes que revelam esta associação entre a presença de receptores hormonais e maior presença de metástase linfonodal, não é possível excluir o efeito do tratamento neoadjuvante. Por meio do nosso estudo, não podemos concluir se os tumores com receptores hormonais positivos se associaram à maior presença de metástase linfonodal ou se estes tumores com receptores positivos apresentam menor resposta ao tratamento neoadjuvante, e, por isso, se associaram a mais metástase linfonodal.

Observamos no nosso estudo que os tumores HER2 positivo, ao contrário do que é descrito na literatura, apresentaram menos metástase linfonodal do que os tumores HER2 negativo. Tal achado pode ser explicado

pelo efeito da quimioterapia neoadjuvante. Neste grupo de pacientes com tratamento neoadjuvante, não é possível separar o efeito da terapia quando analisamos a associação ou não dos subtipos moleculares com a metástase linfonodal, pois é sabido que os subtipos HER2 positivo e triplo negativo apresentam maior resposta ao tratamento que os subtipos luminais, e, dentre os luminais, o luminal B apresenta melhor resposta que o A. Como podemos observar na Tabela 23, neste grupo, a frequência de metástase linfonodal foi decrescente Luminal A > Luminal B > HER 2 positivo > Triplo negativo. Tal achado está, provavelmente, relacionado à resposta dos tumores ao tratamento neoadjuvante.

O tamanho do tumor na cirurgia foi diferente neste grupo entre as pacientes com e sem metástase linfonodal, com média de $1,3 \pm 1,5$ cm nas pacientes sem metástase e $4,0 \pm 2,8$ cm nas pacientes com metástase ($p < 0,001$). A presença de invasão angiolinfática também foi mais frequente neste grupo nas pacientes com metástase linfonodal ($p = 0,001$). Em diversos estudos, o tamanho do tumor mostrou-se, junto com a invasão angiolinfática, o fator preditor independente mais importante de metástase linfonodal^{6,17}. A outra variável que apresentou associação com malignidade neste grupo de pacientes foi a presença de componente de carcinoma ductal “in situ” ($p = 0,047$), que não é fator associado à malignidade na literatura.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

7.1 Primárias

1. Nosso estudo concluiu que linfonodos com espessamento cortical e com obliteração parcial ou completa do hilo gorduroso na ultrassonografia apresentam maior associação com metástase linfonodal. Por meio da análise da curva ROC da espessura da cortical, correlacionou-se um espessamento maior que 2,65mm com maior chance de metástase linfonodal axilar.
2. A punção aspirativa por agulha fina é útil apenas em linfonodos alterados na ultrassonografia, com sensibilidade de 50%. Pacientes com resultado da PAAF positivo devem ser encaminhadas para esvaziamento axilar ou quimioterapia neoadjuvante, e não devem ser incluídas no tratamento proposto pelo estudo Z0011. De acordo com as características associadas à malignidade na análise multivariada, que foram usadas para construir nosso modelo de predição de risco, a PAAF deve ser realizada em linfonodos com maior espessamento cortical na ultrassonografia, em pacientes tumores maiores, na pré-menopausa, com tumores do tipo histológico não especial e que estejam localizados no quadrante superolateral, principalmente se houver associação destas características, pois a probabilidade de metástase axilar será maior.

7.2 Secundária

Nosso estudo demonstrou não haver benefício da realização da punção aspirativa por agulha fina em linfonodos classificados como normais na

ultrassonografia, pois nenhum linfonodo classificado como normal apresentou resultado da PAAF positivo.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. WS H. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. *Ann Surg.* 1898;28(5):557–76.
2. Giuliano a E, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8-401.
3. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1365–83.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989 Jan 1;63(1):181–7.
5. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg.* 1999;230(5):692–6.
6. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, *et al.* Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005;103(3):492–500.
7. Specht MC, Fey J V, Borgen PI, Cody HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005;200(1):10–4.
8. Mainiero M. Regional lymph node staging in breast cancer: the increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clin North Am.* 2010 Sep;48(5):989–97.
9. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, *et al.* Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646–52.
10. Lee MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control.* 2012;19(4):277–85.

11. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, *et al.* Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg.* 1997;21(3):270–4.
12. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, *et al.* Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002 Sep 1;95(5):982–8.
13. Tahir Mohammad, Osman Khalid A, Shabbir J, Rogers, Colin, Suarez, Richard, Reynolds, Tim Bucknall T. Preoperative Axillary Staging in Breast Cancer — Saving. *Breast J.* 2008;14(4):369–71.
14. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011 Aug;254(2):243–51.
15. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1261–7.
16. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, *et al.* Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):85–91.
17. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Fey J V., Cody HS, 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(24):3670–9.
18. Qiu S-Q, Zeng H-C, Zhang F, Chen C, Huang W-H, Pleijhuis RG, *et al.* A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Sci Rep. Nature Publishing Group;* 2016;6(October 2015):21196.
19. Zhang J, Li X, Huang R, Feng W, Kong YXF, *et al.* A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Oncotarget.* 2016;(November 2016):1–15.
20. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes : us-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer — correlation with primary tumor size 1 methods : results : conclusion. *Radiology.* 2008;246(1):81–9.

21. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics*. 2013;33(6):1589–612.
22. Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system. *Oncol Lett*. 2015;10(3):1233–9.
23. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos R a V, Rutgers EJT, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*. 2004;239(2):232–7.
24. Fisher B, Redmond C. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *New Engl J Med*. 1985;
25. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, *et al*. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
26. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 1985 Jan;5(1):17–21.
27. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle L A, Storm FK, *et al*. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392–9.
28. Bruneton JN, Caramella E, Héry M, Aubanel D, Manzino JJPJ. Cancer : Detection with in US'. *Radiology*. 1986;158(2):325–6.
29. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, *et al*. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1999 Nov;86(11):1459–62.
30. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG a, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, *et al*. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1068–73.
31. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IMA, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(2):170–4.
32. 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. *Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1342–8.

33. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, *et al.* Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*. 2012;22(3):357–61.
34. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672–85.
35. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, Pochet N, Cheng J, Van Huffel S, *et al.* 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(1):181–7.
36. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, *et al.* The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(5):e20297.
37. Si C, Jin Y, Wang H, Zou Q. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6800–6.
38. Bhatia JK, Metzger D, Ashamalla H, Katsoulakis E, Mattes MD. Breast cancer molecular subtype as a predictor of lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90(1):S267–8.
39. de Oliveira Filho HR, Doria MT, Piatto JRM, Filassi JR, Baracat EC RM. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2015;37(7):308–13.
40. Plaza MJ, Handa P E LE. Preoperative MRI evaluation of axillary lymph nodes in invasive ductal carcinoma: comparison of luminal A *versus* luminal B subtypes in a paradigm using ki-67 and receptor status. *Am J Roentgenol*. 2017;208:910–5.
41. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Sep;252(3):426-32-3.
42. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. *Breast Care*. 2011;6(2):136–41.

43. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, *et al.* Axillary dissection *versus* no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297–305.
44. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303–10.
45. Farrell TPJ, Adams NC, Stenson M, Carroll PA. The Z0011 Trial : Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients ? *Eur Radiol.* 2015;25:2682–7.
46. Boland MR, Ni Cearbhaill R, Fitzpatrick K, Walsh SM, Evoy D, Geraghty J, *et al.* A positive node on ultrasound-guided fine needle aspiration predicts higher nodal burden than a positive sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma. *World J Surg.* 2016;40(9):2157-62.
47. Pilewskie M, Jochelson M, Gooch JC, Patil S, Stempel M, Morrow M. Is preoperative axillary imaging beneficial in identifying clinically node-negative patients requiring axillary lymph node dissection? *J Am Coll Surg.* 2016;222(2):138–45.
48. Cyr AE, Tucker N, Ademuyiwa F, Margenthaler JA, Aft RL, Eberlein TJ, *et al.* Successful completion of the pilot phase of a randomized controlled trial comparing sentinel lymph node biopsy to no further axillary staging in patients with clinical T1-T2 N0 breast cancer and normal axillary ultrasound. *J Am Coll Surg.* 2016;223(2):399–407.
49. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast.* 2012 Oct;21(5):678–81.
50. Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F, *et al.* Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2007;193(1):16–20.
51. Gentilini O, Veronesi U. Staging the Axilla in Early Breast Cancer Will Imaging Replace Surgery ? *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1031–2.
52. Lee B, Lim AK, Krell J, Satchithananda K, Coombes RC, Lewis JS, *et al.* The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Mar;200(3):W314-20.

53. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters P. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*. 1992;(183):215–20.
54. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, et al. The Sentinel Node in Breast Cancer. *New Engl J Med*. 1998;339(14):941–6.
55. Yang D. Build prognostic nomograms for risk assessment using SAS. *SAS Glob Forum 2013*. 2013;(264):1–7.
56. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley & Sons; 2000.
57. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching P a., et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
58. Graham PJ, Brar MS, Foster T, McCall M, Bouchard-Fortier A, Temple W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer, Is Practice Changing? A Population-Based Review of Current Surgical Trends. *Ann Surg Oncol*. 2015;3376–82.
59. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: A single institutional experience with 359 cases. *Cancer*. 2010;116(6):1431–9.
60. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–85.
61. Moorman AM, Bourez RLJH, Leeuw DMDE, Kouwenhoven EA. Pre-operative ultrasonographic evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients : for which group still of additional value and which group cause for special attention? *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(11):2842–8.
62. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, Freitas VAR. Ultrassonografia axilar e punção aspirativa por agulha fina no estadiamento linfonodal axilar pré-operatório em pacientes com câncer de mama invasivo *. *Radiol Bras*. 2015;48(6):345–52.
63. Leenders MWH, Broeders M, Croese C, Richir MC, Go HLS, Langenhorst BL a. M, et al. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do? *The Breast*. 2012;21(4):578–83.

64. Topps A, Clay V, Absar M, Howe M, Lim Y, Johnson R, *et al.* The sensitivity of pre-operative axillary staging in breast cancer: Comparison of invasive lobular and ductal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Jul;40(7):813–7.
65. Neal CH, Daly CP, Nees A V, Helvie MA. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology.* 2010;257(2):335–41.
66. Abe H, Schacht D, Sennett CA, Newstead GM, Schmidt RA. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Mar;200(3):696–702.
67. Farshid G, Kollias J, Grantley Gill P. The clinical utility of assessment of the axilla in women with suspicious screen detected breast lesions in the post Z0011 era. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(2):347–55.
68. Baltzer PAT, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, *et al.* Application of MR mammography beyond local staging: Is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? Evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *Am J Roentgenol.* 2011;196(5):641–7.
69. Bevilacqua JLB, Cody HS, MacDonald KA, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumour position. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(5):490–500.
70. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH. van de VMJ (Eds.). *WHO classification of tumours of the breast.* Lyon; 2012.
71. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, *et al.* Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2009;198(4):520–5.
72. Houssami N, MacAskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3342–54.