



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 6 • Setembro 2008

# Indicações para biópsia de gânglio sentinela em doentes com diagnóstico de carcinoma ductal in situ por microbiópsia

Indications for sentinel lymph node biopsy in patients with core-needle biopsy (CNB)-diagnosed ductal carcinoma in situ (DCIS)

*João Vargas Moniz\**, *Rita Barroca*, *Rui Casaca*, *C. Santos Costa*, *J. C. Mendes Almeida\*\**

Unidade de Mama, Serviço de Cirurgia Geral, IPOLFG

\* Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova – Lisboa, \*\* Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

## RESUMO:

O estadiamento ganglionar não tem indicação para ser realizado nos doentes com CDIS. No entanto, uma percentagem significativa de doentes com diagnóstico de CDIS por microbiópsia ou mamótomo apresentam focos de invasão na peça operatória obrigando a procedimentos subsequentes para estadiamento ganglionar. O objectivo deste trabalho foi avaliar os factores preditivos da invasão tumoral e da metastização ganglionar nos doentes com diagnóstico pré-operatório de CDIS, para seleccionar quais devem realizar no mesmo tempo biópsia de gânglio sentinela. Realizámos um estudo retrospectivo de 140 doentes que, entre Agosto de 2000 e Setembro de 2007, foram submetidos a tratamento cirúrgico no nosso Serviço. Em 41.4% dos doentes, o CDIS foi classificado de alto grau e 60% apresentavam necrose. 120 doentes foram submetidos a tumorectomia e os restantes a mastectomia. O estadiamento ganglionar foi realizado no mesmo tempo operatório em 25 doentes (5 por biópsia de gânglio sentinela) e de forma diferida, por linfadenectomia axilar, em 35 doentes. Nas peças operatórias foi detectado componente invasivo em 37.1% e metastização ganglionar em 5.7%. A dimensão média dos tumores, com e sem componente invasivo, foi 25.8 mm e 16.0 mm ( $P=0.001$ ). Apenas os doentes com tumores  $\leq 10$  mm não apresentaram qualquer caso de metastização ganglionar. O factor preditivo da presença de componente invasivo é a dimensão do tumor. O grau e a presença de necrose não são preditivos da presença de componente invasivo. O tamanho é igualmente o único factor preditivo da metastização ganglionar. Não há indicação para a realização de biópsia de gânglio sentinela nos doentes com diagnóstico de CDIS por microbiópsia com tumores até 10 mm. Esta deve ser realizada em doentes com tumores  $>40$  mm e em todos os doentes propostos para mastectomia. Esta pode ser proposta a doentes com tumores entre 10 e 40 mm, em que se prevê que a tumorectomia irá interferir com a realização da biópsia de gânglio sentinela em segundo tempo ou que desejem evitar esse segundo procedimento.

## ABSTRACT

There is no indication for lymph node staging in patients with DCIS. However a significant number of core-needle biopsy (CNB)-diagnosed ductal carcinoma in situ (DCIS) operative specimens have invasive carcinoma, demanding further surgery for lymph node staging. The objectives of our study are to find predictive factors of invasive carcinoma and lymph node metastases in patients with pre-operative diagnosis of DCIS, and to establish criteria for lymph node staging with sentinel lymph node (SLN) biopsy. The authors retrospectively evaluated 140 consecutive patients with CNB/Vacuum assisted-diagnosed DCIS who were submitted to excision at our institution between August, 2000 and September 2007. Hi-grade DCIS was found in 41.4% of patients and 60% had necrosis. 120 patients had conservative breast cancer surgery. Lymph node staging was done simultaneously in 25 patients (5 with SLN biopsy) and in 35 patients after diagnosis of invasive carcinoma in the operative specimens. We found invasive carcinoma in 37.1% of patients and lymph node metastases in 5.7%. Median tumour size was 25.8 mm in patients with invasive carcinoma and 16.0 mm with pure DCIS ( $P=0.001$ ). Necrosis and tumour grade on CNB were not predictive of invasive carcinoma on the operative specimens. Size was the predictive factor of invasive carcinoma and lymph node metastases. Only tumours  $\leq 10$  mm had no lymph node metastases. Tumours greater than 40 mm had 37% lymph node metastases. In conclusion there is no indication for SLN biopsy in patients with tumours smaller than 10 mm but this procedure should be performed in tumours greater than 40 mm. Patients with tumours greater than 10 mm and smaller than 40 mm, who wish to avoid a second surgery for lymph node staging should also be offered SLN biopsy.



## INTRODUÇÃO

Com a implementação dos programas de rastreio mamário, tem-se vindo a verificar um aumento da incidência do diagnóstico de carcinomas ductais in situ (CDIS), representando actualmente mais de 20% dos doentes com carcinomas da mama.<sup>1</sup>

Estes tumores, não invadindo a membrana basal, não têm capacidade metastática ganglionar ou sistémica. Assim sendo, não há indicação para realizar estadiamento ganglionar nos doentes com CDIS.<sup>2</sup>

No entanto, uma percentagem significativa de doentes com diagnóstico de CDIS por microbiópsia ou mamótomo apresentam focos de invasão na peça operatória. Este sub-estadiamento resulta de um erro de amostragem, explicando assim a menor taxa de sub-estadiamento dos doentes submetidos a diagnóstico por biópsia assistida por vácuo (mamótomo) em comparação com os doentes submetidos a microbiópsia (16 a 35% e 0 a 19% respectivamente).<sup>3,4,5</sup>

O estadiamento ganglionar é o principal factor prognóstico nos doentes com carcinoma invasivo da mama. A biópsia de gânglio sentinela é actualmente um método eficaz, seguro e com menor morbilidade que a linfadenectomia axilar para o estadiamento destes doentes.<sup>4</sup>

Actualmente não existe consenso quanto aos critérios para a realização de estadiamento ganglionar, no mesmo tempo operatório da ressecção tumoral, nos doentes com diagnóstico pré-operatório de CDIS.<sup>4,6</sup>

Este estadiamento pode ser realizado de forma diferente nos doentes submetidos a tumorectomia, em que não foi violada a drenagem linfática do quadrante mamário onde se localiza o tumor. Existe algum consenso na sua realização em todos os doentes submetidos a mastectomia, já que nestes não se pode realizar a biópsia ganglionar em segundo tempo se o exame histológico da peça operatória revelar presença de componente invasivo.<sup>7,8,9</sup>

Para obviar a realização de um segundo procedimento cirúrgico apenas para estadiamento ganglionar, diversos estudos procuraram definir critérios clínicos e anatomo-patológicos que permitissem prever a presença

de invasão nos doentes com diagnóstico pré-operatório de CDIS.<sup>3,4,8,9</sup>

Historicamente, estão definidos como preditivos da presença de invasão: a presença de massa palpável, suspeita imagiológica (presença de nódulo ou condensação, a dimensão do tumor, o grau histológico e a presença de necrose.<sup>10,11,12,13</sup>

## OBJECTIVOS

O objectivo do nosso trabalho foi avaliar os factores preditivos da invasão tumoral da metastização ganglionar nos doentes com diagnóstico de CDIS, por microbiópsia ou mamótomo, para seleccionar os que devem realizar, no mesmo acto cirúrgico, biópsia de gânglio sentinela.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos um estudo retrospectivo de 140 doentes, todas do sexo feminino, com diagnóstico de CDIS por microbiópsia ou mamótomo que, entre Agosto de 2000 e Setembro de 2007, foram submetidos a tratamento cirúrgico no nosso

Serviço. Foram incluídos, exclusivamente, doentes que realizaram o diagnóstico pré-operatório e a cirurgia na nossa Instituição. Os dados foram colhidos na base de dados do IPOLFG.

A mediana da idade foi de 59 anos. A mediana da dimensão dos tumores (avaliada na peça histológica) foi 15 mm. Em 41.4% dos doentes, o CDIS foi classificado de alto grau e, em 43.6%, de não alto grau. Verificou-se a presença de necrose em 60% dos doentes. Imagiologicamente, 78.6% dos doentes apresentavam microcalcificações e 11.4% condensações ou nódulos.

Os doentes foram submetidos a mastectomia (20 doentes) e tumorectomia com marcação prévia (120 doentes). O estadiamento ganglionar foi realizado no mesmo tempo operatório em 25 doentes, dos quais 5 por biópsia gânglio sentinela (técnica tripla). Realizámos linfadenectomia axilar em segundo tempo em 35 doentes.



Nas peças operatórias, foi detectado componente invasivo em 52 doentes (37.1%) e metastização ganglionar em 8 doentes (5.7%). Dos 88 doentes sem componente invasivo, 13 foram submetidos a estadiamento ganglionar e em nenhum deles se detectou metastização ganglionar.

A análise estatística foi efectuada com recurso ao programa SPSS® para Windows®. Utilizámos os testes  $X^2$  e Mann-Whitney para a análise univariada e um modelo de regressão logística binária para a análise multivariada.

## RESULTADOS

A dimensão média dos tumores, com e sem componente invasivo, foi de 25.8 mm e 16.0 mm, respectivamente ( $P=0.003$  Mann-Whitney).

Na análise univariada a dimensão tumoral é preditiva da presença de componente invasivo.

A presença imagiológica de nódulo ou condensação aproxima-se da significância estatística ( $p=0.076$ ) para a previsão de invasão.

A média da idade dos doentes, sem e com componente invasivo, foi de 58.21 e 59.19 anos, respectivamente ( $P=0.315$ ).

O grau ( $p=0.27$ ) e a presença de necrose ( $p=0.95$ ) não são preditivos da presença de componente invasivo.

	CDIS 88 (62.9%)	Carcinoma invasivo 52 (37.1%)	
Microcalcificações	72	38	$p=0.076$
Condensação/nódulo	6	10	
Alto grau	37	21	$p=0.272$
Não alto grau	41	20	
Com necrose	52	32	$p=0.957$
Sem necrose	13	7	
Tumors≤10 mm	35	9	$p=0.022$
Tumor>10mm	42	34	
Tumors≤20 mm	59	24	$p=0.047$
Tumor>20mm	18	19	
Tumors≤30 mm	69	31	$p=0.037$
Tumor>30mm	8	12	
Tumors≤40 mm	76	36	$p=0.005$
Tumor>40mm	1	7	

Análise univariada  $X^2$

Na análise univariada o tamanho é igualmente o único factor preditivo da metastização ganglionar ( $p=0.043$  log reg). Para tumores maiores que 40 mm, 37%

apresentam metastização ganglionar e apenas o grupo de doentes com tumores inferiores a 10 mm não apresentaram qualquer caso de metastização ganglionar.

	N0 132 (94.2%)	N+ 8 (5.7%)	
Microcalcificações	105	5	$p=0.428$
Condensação/nódulo	14	2	
Alto grau	57	1	$p=0.97$
Não alto grau	57	4	
Com necrose	81	3	$p=0.262$
Sem necrose	19	1	
Tumors≤10 mm	44	0	$p=0.028$
Tumor>10mm	68	8	
Tumors≤20 mm	81	2	$p=0.005$
Tumor>20mm	31	6	
Tumors≤30 mm	96	4	$p=0.009$
Tumor>30mm	16	4	
Tumors≤40 mm	107	5	$p<0.0001$
Tumor>40mm	5	3	

Análise univariada  $X^2$

Utilizamos um modelo de regressão logística binária para a análise multivariada. Apenas a dimensão tumoral foi preditiva da presença de componente invasivo ( $P=0.004$  log reg). Para a presença de metastização ganglionar nenhum dos factores manteve significado estatístico na análise multivariada.

## DISCUSSÃO

Na literatura estão publicados diversos estudos que procuram prever a presença de componente invasivo e metastização ganglionar nos doentes com diagnóstico pré-operatório de C DIS.<sup>3,4,8,9</sup>

O nosso estudo é concordante com os estudos de Huo<sup>4</sup> e Yen<sup>3</sup> sobre o valor preditivo da dimensão tumoral, no que se refere à presença de componente invasivo na peça operatória. No estudo de Yen<sup>3</sup>, quer a dimensão mamográfica, quer a dimensão patológica, foram preditivos da presença de componente invasivo na análise univariada, mas apenas a dimensão mamográfica manteve significado estatístico na análise multivariada.

No que se refere ao grau nuclear e à idade o nosso estudo, é discordante dos estudos referidos.

O tamanho é igualmente preditivo da metastização ganglionar na análise univariada do nosso estudo e no estudo de Yen.<sup>3</sup>



	N	% Invasivo	Preditivos Invasão	Preditivos metastização gg
Huo et al Câncer 2006	200	21%	Tumor palpável* T>15 mm (histologia)* Alto grau*	
Yen et al J Am Coll Surg 2005	298	20%	T>40 mm (mamografia)** Alto grau** Idade≤55 anos**	Idade* Dimensão mamográfica* Tumor palpável**

\*Univariada, \*\*Multivariada

Importa igualmente referir que, no trabalho de Yen<sup>3</sup>, a média da dimensão histológica foi sobrestimada pela mamografia, de 12 para 20 mm e 20 para 40 mm, nos doentes sem e com componente invasivo, respectivamente. Esta constatação deverá levar a um futuro desenvolvimento do nosso trabalho para correlacionar as dimensões obtidas na imagiologia mamária (mamografia, ecografia e ressonância magnética) com as dimensões histológicas do tumor avaliadas no nosso trabalho. Só a partir da dimensão imagiológica poderá o clínico seleccionar os doentes a quem deve propor a biópsia de gânglio sentinela, baseando-se no risco estimado de presença de componente invasivo e de metastização ganglionar.

## CONCLUSÕES

Do estudo realizado e da análise da literatura publicada, podemos concluir que não haverá indicação para a realização de biópsia de gânglio sentinela nos doentes com diagnóstico de CDIS por microbiópsia com tumores até 10 mm de dimensão. Esta deverá ser realizada em doentes com tumores maiores que 40 mm e em todos os doentes propostos para mastectomia. Esta pode ser proposta a doentes com tumores entre 10 mm e 40 mm, em que se prevê que a tumorectomia irá interferir com a realização da biópsia de gânglio sentinela em segundo tempo ou que desejem evitar esse segundo procedimento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A et al. Cancer statistics, 2003. *Cancer J Clin* 2003;53:5-26
2. Sakr R et al. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2006 Oct;94(5):426-30
3. Yen TW et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*. 2005 Apr; 200(4):516-26
4. Huo L, et al. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2006 Oct;107(8):1760-8.
5. Sneige N, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotatic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol*. 2003;119:248-253
6. Allweis TM et al. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2003 Jun;12(3):163-71.
7. Celebioglu F, et al. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with previous diagnostic excision. *EJSO* Abril 2007
8. Veronesi P et al. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *Breast*. 2005 Dec;14(6):520-2.
9. Intra M et al Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg*. 2003 Mar; 138(3):309-
10. Bagnall ML, et al. Predicting invasion in mammographically detected microcalcification. *Clin Radiol*. 2001;56:828-32
11. King TA, et al. A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am Surg*. 2001;67:907-912
12. Cox CE, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513-519
13. Hoorntje LE, et al The finding of invasive cancer after preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of carcinoma-in-situ underestimated with stereotatic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:748-753

