



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 27 • Dezembro 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

O estadiamento ganglionar na actualidade

Node staging today

*José Luís Fougo, MD, PhD; Fernando Osório, MD; Susy Costa, MD;
André Magalhães, MD, MSc.*

Centro Hospitalar de São João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

A necessidade de realizar Esvaziamento Ganglionar Axilar quando o Gânglio Sentinela está metastizado, em doentes com Cancro da Mama, está a ser questionada. A maior parte dos doentes não apresenta metástases adicionais em Gânglios Não Sentinela e, em muito casos, a decisão de realizar tratamentos adjuvantes não necessita da informação adicional fornecida pelo estudo dos gânglios axilares. A publicação recente do ensaio randomizado ACOSOG Z0011 veio relançar a discussão sobre a necessidade e a utilidade do Esvaziamento Ganglionar Axilar.

Palavras chave: *Cancro da Mama, Estadiamento Ganglionar, Gânglio Sentinela, Gânglio Não Sentinela, Radioterapia Axilar, Linfedema.*

ABSTRACT

The need to perform an Axillary Dissection when the Sentinel Node is metastasized, in Breast Cancer patients, is being questioned. Most part of the patients do not have any additional metastasis in the Non Sentinel Nodes and, in many cases, the decision to perform adjuvant treatments is not dependent on the axillary nodes analysis. The recent publication of the randomized trial ACOSOG Z0011 launched the discussion on the need and usefulness of the axillary lymph node dissection.

Key words: *Breast Cancer; Node Staging, Sentinel Node, Non-Sentinel Node, Axillary Radiotherapy, Lymphedema.*

MUDANÇAS RECENTES; PROBLEMAS NOVOS

Os anos noventa do século XX assistiram ao início da segunda grande revolução na abordagem cirúrgica do cancro da mama (CM): o Conceito de Gânglio Sentinela (GS).

Durante décadas o esvaziamento ganglionar axilar (EA) fez parte integrante do tratamento cirúrgico. Numa altura em que os doentes se apresentavam com tumores local e regionalmente avançados, o EA era encarado como parte do tratamento, intervindo no controle regional da doença.

Mais tarde, já nos anos sessenta do século passado, perante tumores de menor volume e numa altura em que se começa a desenvolver o tratamento sistémico, quer com citostáticos quer com antagonistas de receptores hormonais, o EA passou a ser também encarado como uma ferramenta para o estadiamento. É por essa altura que se desenvolve o sistema TNM, de que faz parte integrante a avaliação ganglionar, e que no caso do CM se conseguia com o estudo morfológico dos gânglios da axila.

Em 1993 o EA era considerado um elemento fundamental do tratamento loco-regional do CM, cujos principais objectivos eram a obtenção de informação



prognóstica e o planeamento de tratamentos adjuvantes; simultaneamente, o EA promovia o controlo loco-regional da doença.

É em 1993 que Armando Giuliano e David Krag surgem com as primeiras publicações [1; 2] que aplicam o Conceito de Gânglio Sentinela (GS) a doentes com CM.

A ideia de GS surge para resolver problemas específicos:

- 1 – de um modo geral, 50% dos doentes com CM não têm metástases ganglionares axilares e por isso não beneficiam com o EA;
- 2 – o EA é a maior causa de morbilidade associada ao tratamento cirúrgico do CM (o linfedema, nos seus diferentes graus, atinge uns 20% dos doentes);
- 3 – o EA faz parte de uma abordagem sistemática que trata todos os doentes por igual, esquecendo outras áreas de drenagem ganglionar a partir da mama.

O conceito de GS e as técnicas para a identificação do GS foram validados em inúmeros trabalhos publicados em revistas de oncologia cirúrgica, no final do século XX e início do século XXI [3-5]. O impacto científico foi sério, de tal modo que o conceito de GS foi aceite pela comunidade médica mundial como o método adequado para estadiar, do ponto de vista ganglionar, os doentes portadores de CM, permitindo identificar correctamente aqueles que são pN0. Simultaneamente estabeleceu-se que os doentes cujo GS estava metastizado deveriam ser submetidos a EA.

A evidência científica acumulada permitiu compreender que, de todos os doentes cujo GS estava metastizado e eram submetidos a EA, apenas cerca de 30-60% (entre nós, cerca de 45%) [6-8] apresentavam metástases em outros gânglios axilares (gânglios não sentinela, GNS). Desse modo, ainda uma boa parte dos doentes com CM é submetido a EA sem disso nada beneficiar, quer no controlo loco-regional quer na informação obtida para estadiamento, ficando,

por outro lado, sujeita à morbilidade associada ao EA.

Assim, surgem outros desafios, de novo para responder a questões concretas:

- 1 – Como poderemos identificar aqueles doentes que têm metástases apenas nos GS?
- 2 – E aqueles doentes que supostamente terão GNS metastizados necessitarão mesmo de serem submetidos a EA?

A SELECÇÃO DE DOENTES PN+ PARA ESVAZIAMENTO GANGLIONAR AXILAR

Muitos trabalhos publicados mostraram que quando o GS está metastizado apenas 13 a 66% dos doentes apresentam metástases ganglionares adicionais [9; 10]. Este facto levou investigadores a analisar factores, ou grupos de factores, que possam prever a ausência de metástases nos GNS e, desse modo, poupar doentes ao EA.

Alguns autores desenvolveram ferramentas – nomogramas – para avaliar o risco de metastização em GNS. São ferramentas complexas, que combinam a análise de diversas variáveis, e que emitem um resultado que quantifica o risco de metastização. Fica depois ao critério dos clínicos o julgamento e a actuação em função desse resultado.

As variáveis em questão são, em geral, as mesmas nos diferentes nomogramas: o tamanho do tumor, o grau de malignidade, a invasão vascular linfática, a multifocalidade, o tamanho da maior metástase no GS, a relação entre o n.º de GS metastizado e o n.º de GS biopsados [6-10]. Mais recentemente um grupo estudou e desenvolveu um novo conceito, o de Carga Tumoral Total no(s) GS(s), que nasceu com a análise dos GS em OSNA (*one step nucleic acid amplification*) [11; 12].

O nomograma desenvolvido no Memorial Sloan Kettering Cancer Center [13], o mais antigo, foi testado em diferentes ambientes hospitalares e regiões do globo. Os resultados da sua aplicação variam entre as



séries de doentes, o que levou já a algumas modificações por forma a torná-lo mais adequado.

Outros têm sido desenvolvidos e validados: Stanford [14], Universidade de Cambridge [15], Hospital Tenon [16], Internacional Multicentrico [17].

Uma das limitações destas ferramentas é a sua modesta adaptação a diferentes contextos sociais e hospitalares. Existe uma profunda diversidade mundial na interpretação do conceito de GS, na técnica para a identificação do GS e no estudo do GS pela Anatomia Patológica. A uniformização das técnicas para a biópsia do GS e para o seu estudo morfológico seriam desejáveis. Todavia, será impossível consegui-lo.

Desse modo, e procurando obter ferramentas adaptadas à realidade diária, outros autores desenvolveram e validaram uma ferramenta mais simples, que engloba apenas 3 variáveis, e nenhuma delas dependente do putativo GS: o estadio pT (T1 vs T2+), a presença ou ausência de multifocalidade e a presença ou ausência de invasão vascular linfática (IVL) [8;18]. Na presença de um tumor de tamanho igual ou inferior a 20 mm, unifocal e sem IVL, a probabilidade de haver GNS metastizado é inferior a 11% e este grupo de doentes pode ser poupado com segurança ao EA. Estima-se que, numa amostra comum de doentes com CM e cujo GS está metastizado, cerca de 20% dos doentes apresentam tumores com estas características, o que significa que 1 em cada 5 doentes com GS metastizado poderá ser poupado ao EA, e representa um considerável interesse clínico.

O ESVAZIAMENTO AXILAR É MESMO NECESSÁRIO?

Se é claro que o EA não é necessário nem útil quando o GS não está metastizado, já o contrário é motivo de intensa discussão, quando o GS está metastizado.

No contexto da metastização axilar, determinada por uma biópsia de GS positiva, a realização de EA pode trazer potenciais vantagens.

Diminuição das taxas de recorrência loco-regional e melhores índices de sobrevivência

Em 1971 o NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) abriu o ensaio B04 [19]. Este ensaio dividiu-se em dois grupos de doentes, em função da existência ou não de gânglios regionais clinicamente envolvidos. O grupo de doentes sem gânglios clinicamente envolvidos foi randomizado em três ramos: mastectomia radical modificada, mastectomia total com radioterapia axilar e mastectomia total. O grupo de doentes com gânglios clinicamente envolvidos foi randomizado em dois ramos: mastectomia radical modificada ou mastectomia total com radioterapia axilar. Os investigadores verificaram que o grupo de doentes tratados apenas com mastectomia total apresentou uma taxa de recidiva ganglionar axilar abaixo do esperado (tendo em conta a taxa de metastização axilar observada nos doentes tratados com mastectomia radical modificada), embora maior que nos outros ramos, e que não houve diferenças significativas nos resultados do tratamento (sobrevivência global e sobrevivência livre de doença) nos três ramos do estudo.

Em 1999 Orr publica uma meta-análise [20] sobre o impacto do EA profilático na sobrevivência, que estuda 6 ensaios, desenvolvidos em diferentes instituições, entre 1951 e 1987. A meta-análise enfatiza que todos os estudos mostram um benefício na sobrevivência, que varia entre 4 e 16%, com a realização do EA. No entanto, devemos assinalar que os estudos englobam poucos doentes com tumores até 5 mm, e por isso os resultados não devem ser extrapolados para este grupo, e, mais importante, dizem respeito a uma era onde o tratamento sistémico era inexistente ou dava os primeiros passos. Devemos admitir que a redução do risco proporcionada pelo EA seja, hoje, suplantada pelo tratamento sistémico disponível.

Mais recentemente um grupo de autores publica um estudo retrospectivo [21] que analisa 97314 doentes com CM e GS metastizado, a partir do registo nacional de cancro dos EUA. Cerca de 80% destes doentes (n=77097) foi submetido a EA e cerca de



20% (n=20217) não fez EA. Com uma mediana de acompanhamento superior a 5 anos, os autores verificaram que, quer para os doentes com micrometastases no GS, quer para aqueles com macrometastases, os resultados para a recorrência ganglionar axilar e para a sobrevivência global são semelhantes, com ligeiras vantagens para o grupo que fez EA, mas sem significância estatística.

O grupo para a oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões promoveu um estudo para avaliar o impacto da não realização de EA em doentes com CM e GS metastizado; o recrutamento de doentes começou em maio de 1999, terminou em dezembro de 2004 e os resultados desse ensaio clínico randomizado foram publicados em 2011 [22]. O ensaio, de não inferioridade, previa a inclusão de 1900 casos; no entanto, o período de inclusão foi fechado apenas com 891 casos, operados em 115 diferentes centros, dos quais 446 foram randomizados para não fazer EA e 445 para fazer EA. A mediana do período de acompanhamento foi superior a 6 anos.

Os resultados no que diz respeito à recorrência ganglionar axilar são de 0.5% para o grupo que fez EA e de 0.9% para o grupo que fez apenas GS. No que diz respeito à sobrevivência global e à sobrevivência livre de doença observaram-se ligeiras vantagens para o grupo que fez apenas GS (embora sem significância estatística). Os autores concluem que a utilização única do GS, comparada com a realização de EA, não resulta em piores índices de sobrevivência.

Postulou-se que este seria um estudo que resultaria numa mudança da prática clínica, pelo menos para os doentes que reproduzissem os critérios de inclusão: tumores de tamanho inferior a 5 cm, sem adenopatias palpáveis, submetidas a cirurgia conservadora e com 1 ou 2 GS metastizado em hematoxilina-eosina (H-E), sem invasão extraganglionar e sem tratamentos neoadjuvantes. A comunidade científica está dividida entre a aceitação do ensaio, traduzida pela inclusão dos seus resultados em consensos internacionais [23-25] e a crítica aos métodos. Os críticos relevam vários aspectos do ensaio: a dimensão da amostra, que inicialmente previa 1900 e acabou por analisar apenas 856 (45%),

os critérios usados para definir não-inferioridade, a ausência de dados significativos referentes a diversas variáveis (por exemplo, em 98 doentes desconhece-se o número de GS metastizados, quando este era um critério de inclusão), o facto de não haver ocultação para o braço a que estavam alocados os doentes, o número de doentes perdidos para *follow-up*, enviesamentos de selecção e a ausência de informação clara quanto aos campos de radioterapia utilizados. Os críticos defendem que este estudo não deve mudar a prática clínica e que mais estudos deverão ser realizados entretanto.

Já este ano, um outro grupo de autores, de diferentes instituições [27], publicou um outro ensaio clínico randomizado [26], que comparou doentes com CM e GS envolvido por micrometastases, de forma randomizada: um grupo foi submetido a EA e o outro grupo não foi submetido a EA. Foram estudados 934 doentes cT1-2 pN1sn mi (células tumorais isoladas e metástases até 2 mm, estudadas preferencialmente em H-E). Em 13% dos casos submetidos a EA foram identificadas metástases em GNS. As curvas de sobrevivência global e livre de doença são sobreponíveis, com ligeira vantagem para o grupo que não fez EA, embora sem significância estatística. Os autores defendem que as doentes com CM inicial e micrometastases no GS podem ser poupadas ao EA.

Aguarda-se, ainda, a publicação dos resultados do ensaio AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery). Este ensaio, promovido pela EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), randomizou um grupo de doentes com CM e GS metastizado para a realização de EA ou para a realização de RT (radioterapia) axilar. Alguns resultados foram apresentados no congresso da ASCO (American Society of Clinical Oncology), em maio de 2013, em Chicago. Os autores observaram que a recorrência axilar, no grupo submetido a EA foi de 0.54% e no grupo tratado com RT axilar foi de 1.03%; o aparecimento de linfedema foi de 28% no grupo tratado com EA e de 14% no grupo da RT axilar; a avaliação dos índices de qualidade de vida foi idêntica nos dois braços e verificou-se uma maior tendência para dificuldades na mobilização do ombro no grupo tratado com



RT axilar. A mediana do período de acompanhamento foi de 5 anos [dados não publicados].

Estes ensaios, aqui sumariamente discutidos, parecem mostrar que a recorrência ganglionar axilar é maior quando não se procede ao EA; no entanto, este facto não parece ter impacto significativo na sobrevivência global.

Informação adicional para estadiamento

Nas últimas décadas, o EA tem sido mais um guia para o tratamento adjuvante do que um tratamento por si só.

A existência de gânglios metastizados é um factor de prognóstico; o número de gânglios metastizados tem um peso importante em índices de prognóstico, como por exemplo o Índice de Prognóstico de Nottingham; a classificação TNM classifica os casos em N1, N2 ou N3 em função do número de gânglios metastizados. A indicação para tratamentos adjuvantes, sistémicos ou regionais, baseia-se nesta organização.

No entanto, a biologia tumoral é hoje melhor entendida do que há alguns anos; o reconhecimento da diversidade tumoral levou a alterações no tratamento, sendo hoje mais vulgar o uso de tratamento sistémico, independentemente do estado dos gânglios da axila. A nova classificação molecular, fundamentada em diferentes características biológicas do tumor, dividindo os CM em luminais e não-luminais, acaba por seleccionar doentes para a realização de quimioterapia independentemente do estadio ganglionar. Assim, questiona-se também a utilidade do EA para fornecer informação necessária aos tratamentos complementares.

Straver e colaboradores [27], aproveitando os doentes randomizados para o ensaio AMAROS (que compara o EA com a RT axilar, em doentes com GS metastizado), analisaram o impacto da ausência da informação fornecida pelo EA na decisão para a realização de tratamentos sistémicos adjuvantes. Concluíram que a ausência da informação obtida com o EA não parece ter grande impacto na administração de tratamentos adjuvantes.

No entanto, Montemurro e colaboradores [28] publicam um estudo onde verificaram que cerca de 16% dos doentes podem ver a sua proposta de quimioterapia alterada em função do número de gânglios metastizados, e que este risco é maior se os tumores forem de tipo luminal.

Além disso, as linhas de orientação clínica da NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [24] continuam a apresentar como indicada a RT às áreas de drenagem ganglionar se houver 4 ou mais gânglios metastizados (pN2) e a considerar se houver apenas 1 a 3 gânglios metastizados (pN1), reforçando assim a utilidade da informação que o EA pode proporcionar.

Verifica-se, então, que a informação revelada pelo EA vem a perder progressivamente importância, sendo substituída pelo estudo de características biológicas do tumor; todavia, em algumas situações continua a ser útil o conhecimento do número de gânglios envolvidos por tumor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vivemos uma fase de mudança de paradigmas no que diz respeito ao EA em doentes com CM.

O EA, que sempre foi entendido como parte integrante do tratamento e como fundamental para o estadiamento, foi substituído pelo GS na sua função de estadiamento quando este é negativo (pN0sn) e vem perdendo importância e protagonismo quando o GS está metastizado.

Todavia, o EA mantém o seu papel nas situações em que o risco de metástases em GNS é considerável e naquelas onde o número de gânglios metastizados é determinante. A quantificação do risco de metástases em GNS pode ser determinada pela utilização de ferramentas preditivas, disponíveis *online*, ou pela definição de critérios institucionais, que se adaptem às práticas e à realidade de cada Centro.

Se considerarmos a possibilidade de não realizar EA quando o GS está metastizado, outros detalhes da actividade clínica devem ser ponderados. São exem-



plos a utilidade da ecografia axilar e/ou da citologia de gânglios ecograficamente suspeitos, ou a utilidade do exame extemporâneo do GS.

O estadiamento ganglionar de doentes com CM, e o que devemos fazer à axila, devem ser individualizados e pensados para cada doente em particular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; **220**:391-401
2. Krag D, Weaver D, Alex J, Fairbank J. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma-probe. *Surg Oncol* 1993; **2**: 335-9
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 546-53.
4. Krag D, Anderson S, Julian T, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 927-33
5. Fougo J, Dinis-Ribeiro M, Araújo C et al. El concepto del Ganglio Centinela en Cáncer de Mama: estudio prospectivo e aleatorizado (linfadenectomia axilar versus observación) centrado en la recurrencia axilar y morbilidad del miembro superior. *Cir Esp* 2011; **89**: 307-16
6. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H et al. Micrometastasis in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement – Groupe des chirurgiens de la federation des centres contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1814-22.
7. Nos C, Harding MacKean C, Frénaux P et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastasis. *Br J Surg* 2003; **90**: 1354-60.
8. Fougo J, Afonso M, Senhorães-Senra F et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node: should we consider sentinel node related factors? *Clin Trans Oncol* 2009; **11**: 165-75.
9. Kamath V, Giuliano R, Dauwey E et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement in higher echelon nodes in the axilla (a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection). *Arch Surg* 2001; **136**: 688-92.
10. Sachdev U, Murphy K, Derzie A et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002; **183**: 213-7.
11. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **139**: 87-93
12. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**: 766-773
13. van Zee K, Manasseh D, Bevilacqua J et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 1140-51
14. Kohrt H, Olshen R, Bermas H et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; **8**: 66
15. Pal A, Provenzano E, Duffy S, Pinder S, Purushotham A. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; **95**: 302
16. Barranger E, Coutant C, Flahault A et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **91**: 113-9
17. Meretoja T, Audisio R, Heikkilä P et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **138**: 817-27
18. Fougo J, Senra F, Araújo C et al. Validating the MSKCC nomogram and a clinical decision rule in the prediction of non-sentinel node metastases in a Portuguese population of breast cancer patients. *Breast* 2011; **20**: 134-40
19. Fisher B, Redmond C, Fisher E et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *New Eng J Med* 1985; **312**: 674-81
20. Orr R. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival-a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 109-116
21. Bilimoria K, Bentrem D, Hansen N et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2946-53
22. Giuliano A, Hunt K, Ballman K et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; **305**: 569-75
23. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2206-23



24. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (accessed november 17th, 2013)
25. https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/Axillary_Management.pdf (accessed November 17th, 2013)
26. Galimberti V, Cole B, Zurrida S 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; **14**: 297-305
27. Straver M, Meijnen P, van Tienhoven G et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 731-7
28. Montemurro F, Maggiorotto F, Valabrega G et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel node dissection may influence adjuvant chemotherapy indications in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 3755-61

Correspondência:

JOSÉ LUÍS FOUGO

e-mail: joseluis.fougo@hsjoao.min-saude.pt





