



Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Ginecologia e
Obstetrícia

**Avaliação de fatores prognósticos para recidiva axilar e sistêmica em
pacientes com câncer de mama com axila comprometida submetidas a
quimioterapia neoadjuvante**

Maira Zancan

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Ginecologia e
Obstetrícia

**Avaliação de fatores prognósticos para recidiva axilar e sistêmica em
pacientes com câncer de mama com axila comprometida submetidas a
quimioterapia neoadjuvante**

Maira Zancan

Orientadora: Profa. Dra Andrea Pires Souto Damin

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre no Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Zancan, Maira

Avaliação de fatores prognósticos para recidiva axilar e sistêmica em pacientes com câncer de mama com axila comprometida submetidas a quimioterapia neoadjuvante / Maira Zancan. -- 2019.

58 f.

Orientadora: Andrea Pires Souto Damin.

Coorientador: Jorge Vilanova Biazus.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. carcinoma de mama. I. Damin, Andrea Pires Souto, orient. II. Biazus, Jorge Vilanova, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada família, em especial, ao meu pai.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento aos meus mestres, que me mais do que me orientar, me inspiram a ser uma profissional cada vez melhor.

À minha família, razão de tudo.

Ao meu namorado Guilherme, parceiro e maior incentivador, um agradecimento especial.

Às pacientes que já atendi e convivi e que me ensinaram grandes valores de vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA	16
1. Estratégias de busca na literatura	16
2. Mapa conceitual	17
3. Epidemiologia do câncer de mama	18
4. Evolução da cirurgia mamária	19
5. Evolução da cirurgia axilar	20
6. Quimioterapia neoadjuvante	23
7. Biópsia de linfonodo sentinela pós quimioterapia neoadjuvante	24
8. Fatores prognósticos no câncer de mama	27
JUSTIFICATIVA	29
HIPÓTESES	30
OBJETIVOS	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ARTIGO EM INGLÊS	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
PERSPECTIVAS.....	57
ANEXO	58

LISTA DE ABREVIATURAS

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

IHQ: imunoistoquímica

RE: Receptor estrogênio

RP: Receptor progesterona

HER2: Receptor do Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

Ki67: índice de proliferação celular Ki67

STROBE - Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia

QMT – quimioterapia

QTneo – quimioterapia neoadjuvante

BLS – biópsia linfonodo sentinela

pCR – resposta patológica completa

LND – linfadenectomia axilar

EA – esvaziamento axila

IMC – índice de massa corporal

Q.U.A.R.T. – quadrantectomia com dissecação de linfonodos axilares e radioterapia

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ACOSOG – American College of Surgeons Oncology Group

SENTINA – Estudo europeu SENTinel NeoAdjuvante

SN FNAC – Estudo canadense Sentinel node Following Neoadjuvant
Chemotherapy

cT1-4 – doença mamária clínica de acordo com a classificação TNM -
American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

ypT1/2/3 - doença residual mamária patológica pós quimioterapia, de acordo
com a classificação TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th
edition

ypT0/is– mama sem evidência de doença invasora pós quimioterapia, de
acordo com a classificação TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC)
7th edition.

cN1 / 2 (N+) - acometimento axilar clínico, de acordo com a classificação TNM-
American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

cN0 - axila sem evidência de doença, clinicamente negativa, de acordo com a
classificação TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

ypN1-3 – doença residual axilar pós quimioterapia, de acordo com a
classificação TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

ypN0 – axila sem evidência de doença pós quimioterapia, de acordo com a
classificação TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

LISTA DE FIGURAS

MAPA CONCEITUAL16

RESUMO

O curso clínico do câncer de mama, a taxa de recidiva e a sobrevida variam de acordo com as características próprias do tumor e da paciente. A identificação de fatores prognósticos proporciona avanços que poderiam conduzir a uma seleção ainda melhor dos pacientes para uma individualização da conduta terapêutica.

O presente estudo aborda os fatores prognósticos no câncer de mama por meio de uma revisão e análise de prontuários das pacientes com câncer de mama e axila clinicamente comprometida ao diagnóstico que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2010 a 2016. Foram avaliados fatores clínicos e patológicos que poderiam estar relacionados às recidivas axilar e sistêmica.

Esse trabalho visa avaliar e identificar os principais fatores prognósticos, o que poderia auxiliar na escolha do tratamento adequado e individualizado. Além de avaliar a segurança da realização da biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante e determinar a taxa de recidiva nessas pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer de mama; Linfonodos positivos; Quimioterapia neoadjuvante; Fatores prognósticos; Recidiva axilar; Recidiva sistêmica; Biópsia de linfonodo sentinela.

ABSTRACT

Prognosis and disease free survivor in breast cancer patients is closely related with clinical characteristics and molecular pattern of the tumor. Identify patients with high risk of recurrence is crucial for selection of the best treatment for these patients.

The present study addresses the prognostic factors in breast cancer through a review and analysis of medical records of patients with breast cancer and palpable axillary nodes who underwent neoadjuvant chemotherapy at the Breast Surgery Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2010 to 2016. Clinical and pathological factors that could be related to axillary and systemic recurrences were evaluated.

This study aims to evaluate and identify the main prognostic factors, which could improve the appropriate and individualized treatment selection. In addition to this, also assess the safety of performing sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy and determines the recurrence rate in these patients.

KEYWORDS

Breast cancer; Node-positive disease; Neoadjuvant chemotherapy; Prognostic factors; Axillary recurrence; Systemic recurrence; Sentinel node biopsy.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui-se em uma das doenças de maior impacto na sociedade, devido à elevada incidência, grandes custos, graves consequências psíquicas e físicas, além da taxa de mortalidade. É o tipo de câncer mais comum, depois do de pele não melanoma, e a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres no Brasil e no mundo, respondendo por cerca de 29% dos casos novos a cada ano (1).

A forma de abordagem do câncer de mama vem se transformando à luz de novos conhecimentos na área. O tratamento local do câncer de mama foi modificado radicalmente nas últimas décadas, reflexo de um melhor entendimento da biologia do câncer de mama e incremento nas modalidades diagnóstica e terapêuticas (2;3;4).

Inicialmente, o tratamento era eminentemente cirúrgico e muito mais radical, compreendendo a retirada total da mama, cadeias ganglionares axilares e a musculatura peitoral. (2). A técnica mostrava resultados positivos quanto ao controle de recidivas locais, porém, tratava-se de uma cirurgia com resultado estético muito comprometedor, com graves complicações e danos à qualidade de vida das pacientes, além de não atuar no controle sistêmico da doença. Com o advento dos tratamentos adjuvantes, tais como a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, a cirurgia tornou-se mais conservadora e mais aceitável para mulher. (3; 4).

O estadiamento axilar é um importante componente da cirurgia realizada em pacientes com câncer de mama e essa abordagem também evoluiu. A cirurgia, que até então consistia sempre no esvaziamento axilar completo, tornou-se mais conservadora com a incorporação da técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) (5). Essa técnica consiste na detecção e biópsia cirúrgica do primeiro linfonodo na drenagem linfática tumoral e trata-se de uma abordagem muito menos invasiva da axila (6).

A prática da linfadenectomia axilar de rotina foi sendo modificada à medida que estudos randomizados evidenciaram que a BLS reflete o status global dos linfonodos axilares (7). Estudos também mostraram que não foi encontrada diferença no controle regional, sobrevida livre de doença e

sobrevida global entre pacientes submetidas a biópsia de linfonodo sentinela em comparação com linfadenectomia axilar, em pacientes com linfonodos axilares clinicamente negativos (8). Esta técnica permitiu que, na ausência de metástase axilar, esta via de drenagem linfática fosse preservada, reduzindo assim a morbidade progressiva e permanente imputada ao esvaziamento axilar, evidenciada clinicamente como seroma, alterações na sensibilidade local, dor crônica, dificuldade de mobilização do braço e, principalmente, linfedema, uma das mais notadas complicações pós-operatórias (9).

A introdução da quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante levou a novos avanços na abordagem cirúrgica do câncer de mama. Primeiramente utilizada com a finalidade de reduzir grandes massas tumorais que eram inoperáveis, este tratamento permitiu que mulheres com tumores com indicação de mastectomia ao diagnóstico, fossem submetidas a cirurgias conservadoras, devido à redução da massa tumoral (10).

A quimioterapia neoadjuvante é amplamente aceita no tratamento do câncer de mama e já está bem estabelecido que se trata de uma opção igualmente eficaz quando comparada com a terapia adjuvante (10). Essa terapia tornou-se o tratamento de eleição para pacientes com câncer de mama operável e localmente avançado, atuando tanto no tumor mamário quanto nos gânglios linfáticos (11).

O tratamento neoadjuvante é também uma ferramenta na avaliação da resposta aos agentes antineoplásicos, podendo ajudar no avanço de novas terapias eficazes ao permitir a observação da resposta in vivo à terapia sistêmica (12).

Pacientes que obtêm resposta patológica completa após a realização de quimioterapia neoadjuvante, caracterizada pela ausência de remanescentes tumorais na mama e nos linfonodos axilares no momento da cirurgia, apresentam melhor perfil de sobrevida global e livre de doença (13,14). Taxas crescentes de regressão tumoral vem sendo reportadas e, mais importante, a resposta patológica completa vindo sendo alcançada ao redor de 15-50% em pacientes pós-quimioterapia, segundo subtipos hormonais (15,16).

A regressão tumoral também envolve os gânglios axilares. Estudos mostraram que quimioterapia neoadjuvante pode eliminar completamente as

metástases axilares em aproximadamente 30-40% nas pacientes com câncer de mama localmente avançado (17). Taxas essas que aumentam a 40-60% com o uso de terapias específicas para determinados subgrupos tumorais, como terapias anti-HER 2 (18).

Por muitos anos, a linfadenectomia axilar foi considerada o tratamento padrão após quimioterapia neoadjuvante (QTneo) (19). Entretanto, realizar a avaliação axilar através da BLS após a QTneo poderia poupar a paciente da morbidade da linfadenectomia axilar nos casos de regressão tumoral axilar com a quimioterapia. Esse procedimento é apoiado no conhecimento proporcionado por ensaios clínicos no cenário adjuvante, no qual o controle local axilar é também influenciado pela terapia sistêmica (20).

Um dos argumentos contra a realização da BLS após a QTneo é a alteração da drenagem linfática promovida pela QTneo, resultando em uma menor taxa de identificação do linfonodo sentinela e, conseqüentemente, taxas inaceitáveis de falso-negativos (21).

Após a QTneo pode ocorrer alteração da drenagem devido a vasos linfáticos tornarem-se interrompidos por tumor, inflamação ou fibrose, ou bloqueados por células necróticas e/ou apoptóticas, isto poderia inclusive induzir uma regressão tumoral não uniforme entre os linfonodos axilares e, conseqüentemente, diminuir a taxa de identificação do linfonodo sentinela e aumentar a taxa de falso-negativo (22). Entretanto, estudos já demonstram em subgrupos de pacientes que a acurácia da BLS pós QTneo é similar àquela de pacientes sem QTneo (23, 24).

A grande vantagem de se realizar BLS após QTneo é valer-se do benefício do aumento da obtenção de resposta patológica completa (pCR) através das novas terapias-alvo e poder traduzir isso em uma cirurgia axilar mais conservadora. A utilização dessa técnica permite evitar a linfadenectomia axilar (LND) quando as metástases linfonodais são erradicadas com a quimioterapia. E, além disso, o status linfonodal pós quimioterapia é também indicador prognóstico (25).

Foi evidenciado que o estadiamento axilar após a QTneo é mais significativo em prever recorrência loco-regional que o estadiamento pré-

quimioterapia, subsídios que podem ser usados para guiar o tratamento locorregional adjuvante (26).

Outros fatores também têm sido estudados com a finalidade de se estabelecer critérios para uma avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de mama. Foram observadas diferenças na sobrevida em relação à idade ao diagnóstico, sendo, em geral, prognóstico mais favorável em mulheres mais idosas (28). O tamanho tumoral e o acometimento de linfonodos axilares são considerados importantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, sendo a sobrevida inversamente proporcional ao tamanho inicial do tumor e ao comprometimento ganglionar (29). Além desses aspectos anatômicos, uma série de características histológicas e biológicas como grau histológico, dosagem de receptores hormonais e outros fatores avaliados pela imunohistoquímica são determinantes para o prognóstico da evolução da doença (30).

Esse trabalho visa avaliar características clínicas e patológicas de pacientes com câncer de mama com axila clinicamente comprometida ao diagnóstico e submetidas à quimioterapia neoadjuvante e identificar os principais fatores prognósticos, o que poderia auxiliar na escolha do tratamento adequado e individualizado. Além de avaliar a segurança da realização da BLS após quimioterapia neoadjuvante e determinar a taxa de recidiva nessas pacientes.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégia de busca na literatura

A revisão da literatura centrou-se nas seguintes palavras chaves: 1) *breast cancer*; 2) *node-positive disease*; 3) *neoadjuvant chemotherapy*; 4) *prognostic factors*; 5) *axillary recurrence*; 6) *systemic recurrence*; 7) *sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy*.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), LILACS, SCIELO, e COCHRANE.

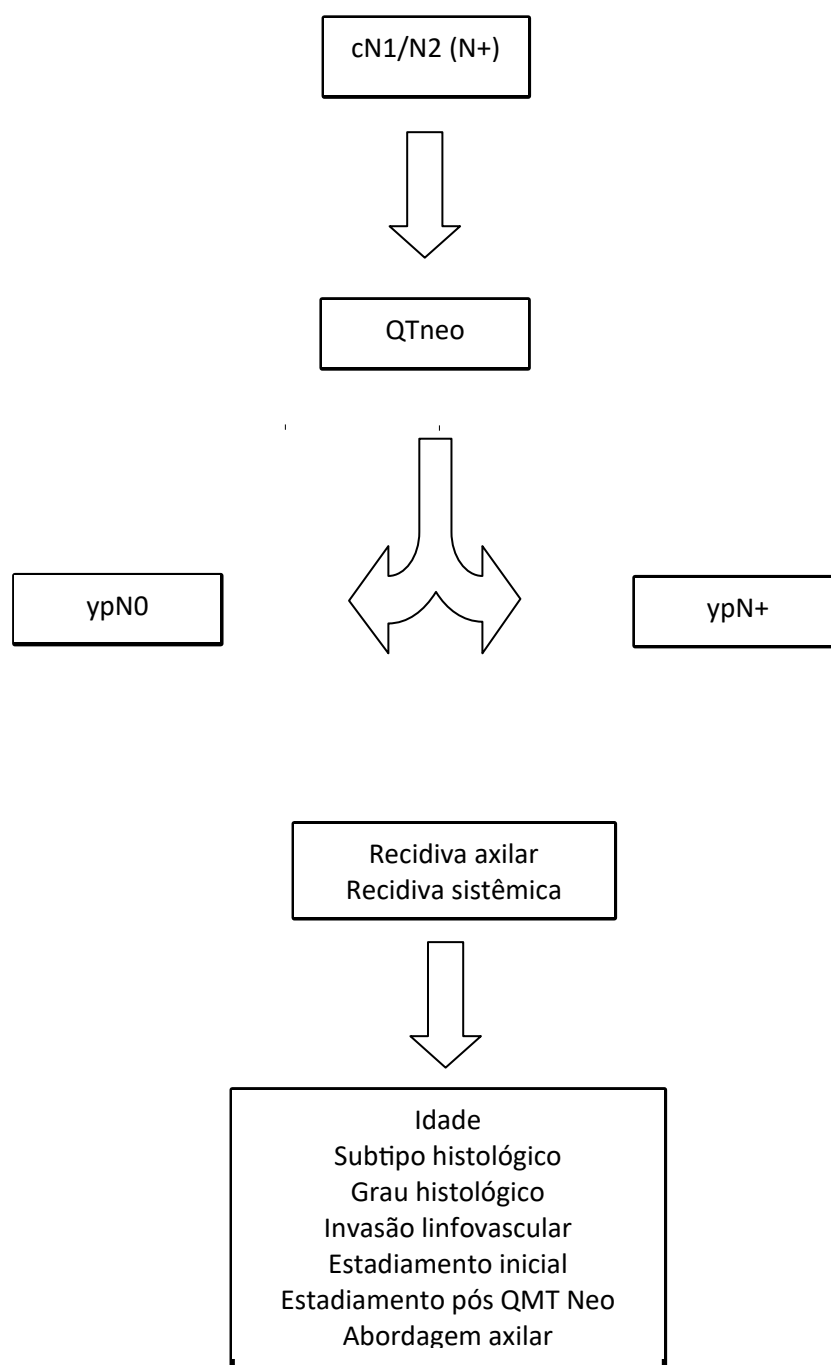
Também foi consultado o banco de teses da CAPES, cujos termos foram traduzidos para o português: 1) câncer de mama; 2) linfonodos positivos; 3) quimioterapia neoadjuvante; 4) fatores prognósticos no câncer de mama; 5) recidiva axilar; 6) recidiva sistêmica; 7) biópsia de linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante.

A tabela sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo.

Palavras da Busca	PubMed	Cochrane Reviews	SciELO	LILACS	CAPES
<i>breast cancer</i>	394440	138	3150	7788	1147117
<i>node-positive disease and breast cancer</i>	1979	1	26	50	22
<i>neoadjuvant chemotherapy and breast cancer</i>	7723	6	154	130	3645
<i>prognostic factors and breast cancer</i>	917	0	113	5	1301
<i>axillary recurrence and breast cancer</i>	1727	4	23	34	2446
<i>systemic recurrence and breast cancer</i>	2416	11	17	21	1378
<i>sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer</i>	359	0	0	3	1147

Inicialmente foram selecionados os artigos relevantes com as palavras-chaves e os demais foram selecionados das referências dos artigos da primeira busca e por serem considerados significativos sobre o assunto

2. Mapa conceitual



Legenda:

cN1/N2 (N+): pacientes com axila clinicamente comprometidas

QTneo: quimioterapia neoadjuvante

ypN0: axila clinicamente negativa após a realização da quimioterapia neoadjuvante

ypN+: axila clinicamente positiva após a realização da quimioterapia neoadjuvante

3. Epidemiologia do câncer de mama

O câncer de mama é uma patologia de elevada incidência e taxa de mortalidade importante, além disso, em razão dos efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade feminina e da imagem corporal, é uma das neoplasias mais temidas pela mulher.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres no país (excluídos os tumores de pele não melanoma), correspondendo a cerca de 29% dos casos novos a cada ano. Para 2018, foram estimados 59.700 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 51,29 casos por 100 mil mulheres. A única região do país em que o câncer de mama não é o mais comum entre as mulheres é a Norte, onde o de colo de útero ocupa a primeira posição. (1)

Com uma taxa de 13,68 óbitos/100 mil mulheres em 2015, a mortalidade por câncer de mama (ajustada pela população mundial) representa a primeira causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras. O Sul e o Sudeste são as regiões que apresentam as maiores taxas de mortalidade, com 15,26 e 14,56 óbitos/100 mil mulheres em 2015, respectivamente (31).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC) sobre a incidência do câncer no mundo, o câncer de mama é um dos três tipos de maior incidência, junto com o de pulmão e o colorretal, e é o que mais acomete as mulheres em 154 países dos 185 analisados (32).

Em 2018, eram esperados aproximadamente 2,1 milhões de novos diagnósticos de câncer de mama, contribuindo com cerca de 11,6% do total de casos de câncer no mundo. Este tipo de câncer, é o quinto em questão de mortalidade no mundo, sendo estimadas mais de 627 mil mortes em 2018 - o que representa 6,6% do total de mortes por todos os tipos da doença. O estudo também evidenciou que uma a cada quatro mulheres que têm um caso de câncer diagnosticado, têm câncer de mama, representando 24,2% do total (32).

No Brasil, diferentemente dos países desenvolvidos, a mortalidade pelo câncer de mama continua aumentando. Esse fato é possivelmente relacionado a falta de programas de rastreamento adequados, a baixa adesão da população aos programas oferecidos. E, também, se deve à falta de acesso em

tempo hábil aos tratamentos recomendados pelas disparidades na qualidade do serviço de saúde (33).

4. Evolução da cirurgia mamária

O tratamento local do câncer de mama foi modificado drasticamente nos últimos cem anos, reflexo de um melhor entendimento da biologia da doença e incremento nas modalidades diagnósticas e terapêuticas (11).

A mastectomia radical foi implementada para o câncer de mama, seguindo a técnica introduzida por Willian Halsted em 1882, independentemente do tamanho do tumor, do tipo ou da idade do paciente. A conduta halstediana estava consubstanciada no conceito de que a ressecção em bloco prevenia a recidiva local e regional. A cirurgia envolvia a remoção em bloco de todo o tecido mamário, linfonodos axilares e ambos os músculos peitorais (34).

Isso resultava não apenas em severo dano estético à paciente, mas também problemas relacionados à mobilidade do membro superior e linfedema incapacitante (35).

Cirurgias menos radicais foram incorporadas na propedêutica mamária com resultados semelhantes aos procedimentos radicais. Introduziu-se o primeiro conceito de cirurgia radical modificada por Patey e Dyson, com preservação do músculo peitoral menor em 1940 e, posteriormente, a técnica foi aprimorada por Madden, com a preservação dos dois músculos peitorais (36, 37).

Embora esses procedimentos cirúrgicos apresentassem controle local eficaz, muitas pacientes sucumbiam por metástases, mesmo com os tratamentos mais radicais. O reconhecimento de que procedimentos cirúrgicos mais extensos não reduziam o risco para metástases à distância e a introdução da radioterapia com sucesso, para eliminar focos subclínicos de câncer após a cirurgia, aventaram a possibilidade da realização de cirurgia conservadora de mama, sem perda em relação a segurança oncológica (38).

A redução de tratamentos cirúrgicos mais invasivos, teve maior avanço na década de 1980, com o grupo de Milão, chefiado por Veronesi, que demonstrou eficácia terapêutica igual com quadrantectomia (cirurgia

conservadora que remove um quadrante da mama), quando comparada à mastectomia. Estudos posteriores mostraram que não houve diferença na sobrevida global, livre de doença ou recidiva loco-regional entre a conservação da mama e a mastectomia radical (3,4).

Atualmente, o padrão de tratamento para pacientes com câncer de mama estágio I / II é cirurgia conservadora de mama, representada pela setorectomia ou uma ressecção mais extensa, como quadrantectomia, seguida de irradiação total da mama (39).

No entanto, para doenças mais avançadas e várias outras indicações, como câncer de mama inflamatório, carcinoma in situ não passível de cirurgia conservadora da mama ou recidiva local após cirurgia de conservação da mama, a mastectomia é necessária. Porém, a mastectomia continua a sofrer modificações, como parte da mudança para procedimentos menos extensos, mas oncológicamente adequados, que são mais exigentes tecnicamente do que os procedimentos tradicionais, tais como a mastectomia poupadora de pele e/ou mamilo (38).

Entre os objetivos das cirurgias atuais, além da segurança oncológica, está o adequado resultado estético do procedimento, com foco na qualidade de vida das pacientes. É realizado um planejamento cirúrgico já visando a reconstrução mamária, que geralmente é realizada imediatamente. Técnicas oncoplásticas, como a mamoplastia, também estão sendo utilizadas para melhorar os resultados estéticos sem comprometer a remoção adequada do tumor (40).

A história do manejo do câncer de mama durante as últimas décadas têm sido de redução de tratamentos invasivos, diminuição da morbidade e aumento da efetividade terapêutica. Isso deve-se, também, ao enfoque multidisciplinar, incluindo cirurgião da mama, oncologista clínico, radioterapeuta, radiologista, médico nuclear, geneticista e patologista integrados (41).

5. Evolução da cirurgia axilar

O tratamento cirúrgico do câncer de mama tem se modificado substancialmente nas últimas décadas, devido à maior eficácia na terapia complementar quimio e radioterápica, à evolução tecnológica dos meios de diagnóstico e aos estudos de biologia molecular. A cirurgia axilar, parte indispensável dessa abordagem, vem acompanhado essas transformações (8).

A importância do sistema linfático na neoplasia mamária é inegável. O carcinoma de mama se dissemina através dos vasos linfáticos. A mama é constituída por uma rica malha de canais linfáticos que acompanham a circulação venosa. A maior parte da linfa é drenada para a axila, através do plexo linfático subdérmico e, uma pequena parte, é drenada para a cadeia mamária interna (41).

Halsted foi o primeiro cirurgião a descrever e a enfatizar a importância do esvaziamento axilar em monobloco com a mama. Sua técnica, a mastectomia radical a Halsted, com exérese da glândula mamária, do músculo peitoral maior e o menor e do conteúdo axilar completo, foi o tratamento padrão para o câncer de mama por quase cem anos, até a década de 1960 (42).

A linfadenectomia axilar radical compreende o esvaziamento dos linfonodos localizados em três níveis: o nível I (linfonodos dispostos lateralmente à borda do músculo peitoral menor), II (linfonodos posteriormente ao músculo peitoral menor) e III (medialmente ao músculo peitoral menor) (41).

O processo cirúrgico de linfadenectomia axilar pode proporcionar morbidade importante e irreversível. As principais complicações podem ser de caráter permanente ou transitório, tais como linfedema, seroma, infecções da ferida operatória, disfunção motora e sensitiva do membro superior ipsilateral, dor crônica, neuropatia, celulites, tromboflebites (43).

A dissecação axilar permaneceu durante anos a técnica padrão na maioria dos casos, e ainda é útil em um número significativo de pacientes. O status dos linfonodos axilares é uma variável prognóstica patológica significativa em pacientes com câncer de mama primário operável: ele permanece como o mais poderoso preditor de recidiva e sobrevida. O número de linfonodos com metástase também tem importância prognóstica (44).

Além disso, o EA fornece excelente controle local da doença na axila, com uma taxa de recorrência local de 2% ou menos (45,46).

No entanto, a abordagem cirúrgica da axila no manejo do carcinoma de mama tem mudado significativamente nos últimos anos: o conceito de conservação, que tem sido aplicado na mama com o desenvolvimento bem-sucedido da quadrantectomia, também foi abordado na cirurgia axilar, com os linfonodos axilares (47).

Conjectura-se sobre o tratamento excessivo da axila em mulheres com câncer de mama, pelo menos desde a publicação do estudo randomizado NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) B04 em 1977. Este estudo mostrou que as variações no tratamento loco-regional, incluindo a realização da dissecação dos linfonodos axilares ou não, em pacientes com axila clinicamente negativa, não teve influência na sobrevida, abalando assim os fundamentos da cirurgia radical (48).

Embora a dissecação axilar estivesse associada a uma morbidade significativa (linfedema, dor, neuropatia, etc.), a abordagem cirúrgica mais conservadora foi dificultada pelo fato de que o status dos linfonodos axilares era o preditor mais importante de sobrevida em pacientes com câncer de mama e, portanto, um importante guia para o tratamento adicional (49).

Este problema pode ser considerado como resolvido pelo desenvolvimento da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) na década de 1990 (50).

A BLS foi desenvolvida para o estadiamento axilar do carcinoma de mama. Essa técnica fornece informações que permitem evitar a dissecação axilar quando o linfonodo sentinela for negativo. Anatomicamente, o sentinela é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente do sítio anatômico do tumor primário da mama. A justificativa para a adoção da biópsia do linfonodo sentinela é que, devido ao envolvimento progressivo dos linfonodos axilares pelas células tumorais, a histologia desse primeiro linfonodo seria representativa dos demais linfonodos axilares (47).

A BLS é um procedimento minimamente invasivo, com menos efeitos colaterais do que o esvaziamento axilar e que avalia com precisão a axila. Portanto, fornece informações confiáveis para orientar o tratamento subsequente e permite, de forma segura, evitar o EA em uma proporção considerável de pacientes com linfonodos sentinelas axilares negativos (51).

Atualmente, a BLS é a abordagem padrão para a axila na maioria dos pacientes com câncer de mama com uma axila clinicamente negativa (52).

Os linfonodos sentinelas podem ser detectados em mais de 97% dos casos, e seu resultado prediz o status axilar com cerca de 90% de precisão. Além disso, a axila é local de primeira recidiva em menos de 1% dos casos submetidos a BLS sem EA (53).

6. Quimioterapia neoadjuvante

O tratamento quimioterápico realizado em câncer de mama não-metastático tem como principal objetivo a redução do risco de recorrência e consequentemente aumento da sobrevida global (54).

A quimioterapia neoadjuvante, também chamada de quimioterapia primária ou pré-operatória, foi desenvolvida na década de 1970 com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos em pacientes com câncer de mama localmente avançado. Atualmente, a administração de quimioterapia em caráter neoadjuvante tem como propostas adicionais a redução do tumor e do comprometimento axilar, permitindo cirurgia menos extensa com melhora dos resultados estéticos e redução de complicações pós-operatórias, como linfedemas (54).

Além disso, possui algumas vantagens, como tratar a doença sistêmica micrometastática no início do tratamento e permitir uma avaliação precoce da eficácia da terapia sistêmica, in vivo, possibilitando uma rápida modificação do esquema terapêutico, se necessário (55).

A neoadjuvância permite reduzir o volume tumoral antes da cirurgia, facilitando a abordagem cirúrgica e, em alguns casos, possibilitando uma cirurgia conservadora da mama (56).

Também, amostras do tumor podem ser obtidas antes e durante a neoadjuvância, permitindo a investigação de biomarcadores relacionados à sensibilidade ou resistência tumoral à quimioterapia (57).

Ainda, a QTneo possibilita maior tempo para realização de testes genéticos e para o planejamento da reconstrução em pacientes com indicação de mastectomia (58).

Alguns estudos prospectivos e randomizados versaram sobre o papel e sobre os esquemas terapêuticos de QTneo para o câncer de mama. O NSABP B-18, EORTC 10902 e ECTO compararam QTneo com quimioterapia sistêmica adjuvante em pacientes com câncer de mama em variados estádios da doença. Os resultados mostraram sobrevida global semelhante e maiores taxas de cirurgia conservadora com menor morbidade para o grupo que realizou QTneo (59,60,61). Esses dados também foram confirmados por estudo de meta-análise (62).

As opções de tratamento neoadjuvante incluem quimioterapia, hormonioterapia e o uso de terapia alvo molecular. Regimes baseados em antraciclina e taxano têm sido extensivamente estudados em ensaios clínicos e, conseqüentemente, são amplamente utilizados. A combinação mais utilizada é a terapia sequencial de antraciclinas e taxanos, assim como na adjuvância (63). Em tumores HER-2 positivo, a abordagem padrão é administrar antraciclinas e sequencialmente o trastuzumab concomitantemente com taxanos. Como o objetivo primordial é o downstaging, é recomendado que todos os ciclos sejam administrados na neoadjuvância (64).

A resposta patológica completa (pCR) é um marcador prognóstico, tendo correlação com aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença (65). A pCR foi definida como a ausência de carcinoma invasor ao exame anatomopatológico do tecido da mama e linfonodos axilares, sendo possível a presença de carcinoma não invasivo residual, incluindo carcinoma ductal insitu (ypT0/is ypN0) (58, 66, 67).

Em relação aos subtipos histológicos, as pacientes com tumores com expressão de receptores de estrógeno tem menor chance de apresentarem pCR do que os subtipos triplo negativo e HER2 + (68).

Com o desenvolvimento de regimes de quimioterapia mais eficazes, a quimioterapia neoadjuvante pode atingir uma taxa de resposta clínica de 60% a 90% e taxas de resposta patológica completa que variam de 10% a 30% (69,70)

7. Biopsia de linfonodo sentinela pós quimioterapia neoadjuvante

Após a QTneo, o estadiamento axilar era tradicionalmente realizado através da linfadenectomia axilar. Técnica essa, responsável pela maior parte da morbidade cirúrgica associada às cirurgias mamárias. Está relacionada a seroma, alterações na sensibilidade local, dor crônica, dificuldade de mobilização do braço e principalmente ao linfedema, uma das principais complicações, sendo seu risco proporcional à extensão do EA (51).

O EA, entretanto, vem sendo substituído pela biópsia do linfonodo sentinela, técnica que surgiu na década de 90 e que consiste na identificação e exérese cirúrgica do primeiro linfonodo da drenagem linfática tumoral axilar. Proporcionando uma abordagem muito menos invasiva da axila (6).

A BLS faz parte de uma prática cirúrgica padrão. As diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e de acordo com a American Society of Clinican Oncology (ASCO) recomenda-se esse procedimento para a maioria das formas de câncer de mama, mesmo em pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante, com axila negativa. No entanto, a indicação de BLS após o tratamento neoadjuvante para carcinoma mamário ainda é controversa, particularmente em pacientes com axila clinicamente comprometida antes da QTneo que passa a ser clinicamente negativa após o tratamento (cN1 → cN0) (71, 72, 73).

Uma das justificativas contra a realização da BLS após a QTneo é a alteração da drenagem linfática promovida pela QTneo, o que poderia resultar em uma menor taxa de identificação do linfonodo sentinela e, conseqüentemente, taxas inaceitáveis de falso-negativos. Após a QTneo pode ocorrer alteração anatômica da drenagem linfática, devido aos vasos linfáticos tornarem-se interrompidos por tumor, inflamação ou fibrose, isto poderia inclusive induzir uma regressão tumoral não uniforme entre os linfonodos axilares e, conseqüentemente, diminuir a taxa de identificação do linfonodo sentinela e aumentar a taxa de falso-negativo (74).

A literatura relatou uma faixa significativamente ampla de taxas falso-negativos em BLS em pacientes com metástase de linfonodo axilar antes da QTneo, variando de 10 a 30%. Alguns estudos são mais robustos ao discorrer sobre o assunto. Dentre os estudos retrospectivos, Takahashi obteve uma taxa de falso-negativo de 24,5 a 27,3% (utilizando como marcador o tecnécio 99);

Alvarado identificou uma taxa de falso-negativo de 20,8% (empregando como marcadores coloide radiomarcado com tecnécio e azul patente) e um estudo multicêntrico de Mamounas encontrou uma taxa geral de falsos-negativo de 10,7% (utilizando tecnécio 99 como marcador) (21, 75, 76).

Outros estudos não relataram uma taxa de falso-negativo significativamente alta e obtiveram uma excelente taxa de identificação de linfonodo sentinela, especificamente os estudos de Newman e Canavese. No primeiro, a taxa de detecção do linfonodo sentinela foi de 98%. No segundo, a taxa de identificação foi 93,8% e a taxa de falso-negativo foi de 8,7%, utilizando como marcador o tecnécio (77, 78)

Estudos multicêntricos prospectivos importantes como o europeu SENTinel NeoAdjuvante (SENTINA), obteve uma taxa de falso-negativo de 14,2% (utilizando coloide radiomarcado com tecnécio e azul patente); o estudo Z1071 do American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) encontrou uma taxa de falso-negativo de 12,6% geral e de 10% quando foram retirados um mínimo de três linfonodos (utilizando coloide radiomarcado com tecnécio e azul patente) e o estudo canadense Sentinel node biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy (SN FNAC) obteve uma taxa de falso-negativo de 8,4% (79, 24, 23).

Entretanto, o significado clínico de uma alta taxa de falso-negativo ainda é incerto, pois não foi relatada uma alta incidência de recidivas axilares, mesmo em estudos que obtiveram uma taxa de falso-negativo superior a 10% (73).

Nos ensaios clínicos randomizados sobre BLS, enquanto a taxa de falso-negativo encontrada foi por volta de 10% no grupo-controle, a taxa de recidiva axilar no grupo BLS encontrava-se por volta de 1% (80, 81, 82).

Estudos retrospectivos sugerem que 30-40% das pacientes com linfonodos axilares positivos pré-Qtneo, obtém axila clinicamente negativa (cN0) após o tratamento neoadjuvante e, nesses casos, poderia ser evitado o EA e toda morbidade associada a este procedimento (17).

A BLS em pacientes com linfonodos positivos pré-QMTneo, porém com resposta axilar após a QTNneo é viável e indicativa de boa prática. A linfadenectomia axilar não adiciona nenhuma vantagem ao paciente, ao contrário, é uma possível fonte de complicações (73).

8. Fatores prognósticos no câncer de mama

Fator prognóstico é qualquer característica do paciente ou do tumor que pode ser usado para se prever a história natural da neoplasia, naquele paciente, em termos de qualquer resultado previamente escolhido, como por exemplo, resposta a um tratamento, tempo de sobrevida global, etc (83).

As neoplasias da mama têm apresentação clinicopatológica e comportamento biológico extremamente heterogêneo. Entre os fatores histopatológicos com valor prognóstico, o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal são as variáveis de maior impacto na definição de risco individual, mas a avaliação da expressão de receptores de estrogênio, de progesterona e de HER2 é fundamental para a classificação das neoplasias mamárias, além de orientar a escolha do tratamento (83, 84).

A heterogeneidade dos carcinomas de mama é decorrente do envolvimento de diferentes genes, relacionados a atividade proliferativa, diferenciação e supressão de tumores, vários deles estudados isoladamente ou em pequenos grupos, quanto ao seu papel na carcinogênese, como também sua implicação como fatores prognósticos (85).

As características próprias de cada tumor resultarão em diferenças significativas na eficácia do tratamento e prognóstico entre os diferentes subtipos histomoleculares. O perfil de expressão gênica levou a identificação de 5 subtipos moleculares diferentes (Luminal A, Luminal B, Basalóide, HER2 + e Normal). Esses subgrupos moleculares têm comportamento clínico distinto, o que resulta em diferenças estatisticamente significativas na sobrevida livre de doença e na sobrevida global (86, 87).

Como os arranjos de expressão gênica não são facilmente aplicáveis na prática diária, foi proposta uma classificação molecular baseada em imunohistoquímica simplificada, usando os receptores hormonais e o status do Receptor do tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2), bem como marcadores de proliferação e, dessa forma, foram definidos os seguintes subtipos: Luminal A e B, Triplo Negativo, HER2 e Luminal HER2) (88, 89).

Já foi demonstrado que obter resposta patológica completa está fortemente relacionado com melhora da sobrevida nos subgrupos de tumores

triplo negativos e HER 2, enquanto os dados permanecem controversos para os subtipos luminais (90).

Além das variáveis histopatológicas, considera-se que condições clínicas individuais, tais como: presença de comorbidades, uso de outros medicamentos ou hábitos de vida, possam afetar a resposta ou a tolerabilidade à quimioterapia, repercutindo na sobrevida global de pacientes com câncer (91).

Estudo realizado em uma população de 20.027 mulheres americanas mostrou uma taxa de recidiva de câncer de mama em dez anos de 36,8%, sendo que a maior parte ocorreu nos primeiros cinco anos após o diagnóstico (81,9%) e se relacionou ao estágio avançado, neoplasias com grau histológico pouco diferenciado e com receptor hormonal negativo (92).

O estudo dos fatores prognósticos permite analisar, de forma mais específica, o comportamento do tumor de acordo com a sua evolução, permitindo um tratamento mais individualizado e adequado para cada paciente.

JUSTIFICATIVA

O curso clínico do câncer de mama e a sobrevida variam de acordo com as características próprias do tumor e da paciente. Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditores da sobrevida da paciente. A identificação desses fatores proporciona avanços que conduzem a uma seleção ainda melhor das pacientes principalmente para terapias adjuvantes, podendo-se mesmo chegar a uma individualização da conduta terapêutica.

Isso fica evidente, por exemplo, na questão da abordagem axilar. Já foi observada a segurança da técnica de BLS para avaliar comprometimento linfonodal, caracterizando-se em uma alternativa possível e segura ao EA, com menos efeitos colaterais, auxiliando igualmente no estadiamento do câncer de mama inicial (27). Estudos mais recentes discutem a possibilidade da realização desta técnica também em pacientes com axilas comprometidas ao diagnóstico, mas com boa resposta clínica após a QTneo. Entretanto, em virtude das taxas de falso negativo encontradas, a técnica ainda não é uma prática totalmente estabelecida (ACOSOG, FNAC, SENTINA).

Com este estudo queremos identificar os principais fatores prognósticos, o que pode ser importante na escolha do tratamento adequado e individualizado, avaliar a segurança da realização da BLS após quimioterapia neoadjuvante e determinar a taxa de recidiva nessas pacientes.

HIPOTESES

HIPOTESE NULA:

Não é possível identificar os principais fatores prognósticos e correlacioná-los com o risco de recidiva, em pacientes com axila comprometida submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

HIPOTESE ALTERNATIVA:

É possível identificar os principais fatores prognósticos e correlacioná-los com o risco de recidiva, em pacientes com axila comprometida submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Identificar os principais fatores prognósticos relacionados à recidiva axilar e sistêmica em pacientes com axila comprometida ao diagnóstico e submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

1. Quantificar a taxa de resposta à quimioterapia neoadjuvante;
2. Avaliar a taxa de recidiva loco-regional e sistêmica;
3. Avaliar a segurança da realização da biópsia de linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante.
4. Quantificar a taxa de identificação do linfonodo sentinela;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
2. Halsted, W. S. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Annals of surgery*, 1907, v. 46, n. 1, p. 1–19.
3. Veronesi, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *The New England Journal of Medicine*, 1981, v. 305, n. 1, p. 6–11.
4. Fisher, B. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*, 1985, v. 312, n. 11, p. 665–73.
5. Si-Qi Qiu, Guo-Jun Zhang, Liesbeth Jansen, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2018; 123, 83–94.
6. Galimberti V, Corso G, Monti S, Pagani G. Overexploring and overtreating the axilla. *Breast*. 2017;31:290-4
7. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., et al., Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.*, 2006, 7, 983–990.
8. Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., et al., Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymphnode 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, 927–933.
9. Giuliano, A. E. et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2000, v. 18, n. 13, p. 2553–2559.
10. Rubio IT, Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress, *Eur J Surg Oncol*, 2015.
11. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26, v8–v30.
12. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):96–102
13. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIALeCALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3242–9.

14. Shin H-C, Han W, Moon H-G, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8):2582–9.
15. Bear HD. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21(22): 4165–74
16. Boughey J, McCall L, Ballman K, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg.* 2014; 260:608.
17. Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B18. *Cancer.*, 2002; 95(4):681-95
18. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9816):633–40
19. Lyman, G.H., Giuliano, A.E., Somerfield, M.R., et al., American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23, 7703–7720.
20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, 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(6):569–75.
21. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, et al. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. *World J. Surg.*, 2012; 36(12), 2847–2852.
22. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2005;92(1):14-23.
23. Boileau, J.-F., Poirier, B., Basik, M., et al., Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node positive breast cancer: the SN FNAC study. *J.Clin.Oncol.* 2015; 33,258–264.
24. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*, 2013; 310(14), 1455–1461.
25. Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1304–10.

26. Mamounas, E.P., Anderson, S.J., Dignam, J.J., et al., Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30, 3960–3966.
27. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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(10):927-33.
28. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70:137-43.
29. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:126-33.
30. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al: Pathologic complete response to chemotherapy is related with hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat*, 2003; 82:S69-302a.
31. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>.
32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA and Jemal A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68, 394–424.
33. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):e95-e102.
34. Halsted W. I. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898;28(5):557-76.
35. Feigenberg Z, Zer M, Dintsman M. Comparison of postoperative complications following radical and modified radical mastectomy. *World J Surg.* 1977; 1(2): 207-10.
36. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of the mastectomy performed. *British Journal of Cancer.* 1948;2:7–13.
37. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of Surgery.* 1972;175(5):624–634.
38. Zurrida S, Bassi F, Arnone, et al. The Changing Face of Mastectomy (from Mutilation to Aid to Breast Reconstruction). *Int J Surg Oncol.* 2011; 2011:980158 10.1155/2011/980158
39. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2002;347(16):1227–1232

- 40 Clough K, Lewis J, Couturand B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003;237(1):26-34.
41. Bland, K. I.; Copeland III, E. M. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant disorders.* St Louis, Missouri: Elsevier, 2017
42. Halsted W. I. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898;28(5):557-76.
43. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the Sentinella–GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:508–513.
44. Zhao Y, Xiaoqiu D, Li R, Song J, Zhang D. Correlation Between Clinical-Pathologic Factors and Long-Term Follow-Up in Young Breast Cancer Patients. *Transl Oncol.* 2015;8(4):265-72.
45. Veronesi U, Luini A, Galimberti V et al. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 127.
46. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 1245–1248.
47. Luini, A, Gatti, G, Ballardini, et al. U. Development of axillary surgery in breast cancer. *Annals of Oncology* 2005; 16: 259– 262.
48. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;39(6 Suppl):2827e39.
49. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
50. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39(12):2080e4.
51. 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: 546-553
52. Lyman GH, Temin S, Edge SB, 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):1365e83.
53. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(10):1203e8
54. Mieog, J. S. D., van der Hage, J. A., & van de Velde, C. J. H. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *British Journal of Surgery*, 2007, *94*(10), 1189–1200.

55. Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:135–144
56. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814.
57. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
58. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer 2019. Available from: [https:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
59. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
60. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
61. Gianni L, Baselga L, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO). *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2474-81.
62. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
63. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19.
64. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7381
65. Spring, L., Greenup, R., Niemierko, A., et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2017, 15(10), 1216–1223
66. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>.
67. Mazouni, C., Peintinger, F., Wan-Kau, S., et al. Residual Ductal Carcinoma In Situ in Patients With Complete Eradication of Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Adversely Affect Patient Outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(19), 2650–2655.

68. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 2014, 384(9938), 164–172
69. Guarneri V, Frassoldati A, Giovannelli S, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. *Cancer Lett* 2007; 248:175.
70. Díaz-Casas, S. E., Castilla-Tarra, J. A., Pena-Torres, E., et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort. *The Oncologist*, 2019; 0300.
71. Lyman GH. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015; 33(3), 232–234.
72. Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With EarlyStage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.*, 2017;13(3):196-8.
73. Corso, G., De Scalzi, A. M., Vicini, E., Morigi, C., Veronesi, P., & Galimberti, V. *Sentinel lymph node biopsy management after neoadjuvant treatment for breast cancer care. Future Oncology*, 2018; 14(15), 1423–1426.
74. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(1):14-23.
75. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2012; 19(10), 3177–3184.
76. Mamounas EP, Brown A, Anderson S et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23(12), 2694–2702.
77. Newman EA, Sabel MS, Nees AV et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007; 14(10), 2946–2952.
78. Canavese G, Dozin B, Vecchio C et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2011; 37(8), 688–694.
79. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.*, 2013; 14(7), 609–618.
80. Gill G. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.*, 2009;16(2):266-75.

81. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.*, 2006;98(9):599-609.
- 82 . Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(5):539-46.
83. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4):207.
84. Danova M, Delfanti S, Manzoni M, Mariucci S. Tissue and soluble biomarkers in breast cancer and their applications: ready to use? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011(43):75-8.
85. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node estado, and survival in 24,740 breast câncer cases. *Câncer.* 1989;63:181–187
86. Perou CM, Sørлие T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
87. Sørлие T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–74.
88. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basallike breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2008;14:1368–76.
89. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2006;19:264–71.
90. Wang-Lopez, Q., Chalabi, N., Abrial, C., et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015; 95(1), 88–104.
91. Jiralerspong S, Palla SL; Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20):3297-302. Epub 2009 Jun 1.
92. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment – a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(5):800-9.

ARTIGO

Prognostic factors for axillary and systemic recurrence in patients with node-positive breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy

Abstract:

Introduction: The clinical course of breast cancer, recurrence rate and survival depend on the characteristics of the tumor and the patient. The identification of prognostic factors provides crucial information that could allow better patient selection and individualized therapeutic approaches.

Material and methods: This study consists of a review and analysis of medical records of patients with node-positive breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy at the Breast Service of the Clinical Hospital of Porto Alegre from 2010 to 2016. Clinical and pathologic factors that could be associated with axillary and systemic recurrences were evaluated. The association between prognostic factors and axillary and systemic recurrences was analyzed by the chi-square test.

Results: The study analyzed 131 patients with a mean age of 49 years. Most patients were diagnosed at stage 3 (71%) and the most frequent breast cancer and axillary lymph node stages were T2 (58.8%) and N2 (60.3%), respectively. After neoadjuvant chemotherapy, 22.1% showed a pathologic complete response. Regarding the axillary approach, 26% were submitted to a sentinel lymph node biopsy (SLNB), 58% to axillary dissection (AD) and 21% to both. The sentinel lymph node identification rate was 91.5%. Axillary and systemic recurrence was observed in 3.1% (4 cases; 1 patient submitted to SLNB and 3 to AD) and 28.2% (37 cases) of patients, respectively. There was an association between systemic recurrence and poor response to neoadjuvant chemotherapy and presence of lymphovascular invasion in the pathology evaluation. However, the histological subtypes were not associated with increased axillary and systemic recurrence rates. Patients submitted to AD showed higher systemic recurrence rates.

Conclusion: It is important to identify prognostic factors associated with breast cancer recurrence to select the best treatment, with a focus on stage after neoadjuvant chemotherapy and lymphovascular invasion in pathology evaluation. Our findings also suggest that SLNB is a promising alternative in node-positive patients who converted to clinically node-negative following neoadjuvant chemotherapy, since the recurrence rate was not higher in patients submitted to this technique compared to AD.

Introduction: Breast cancer approaches have been evolving as knowledge advances in this clinical area. Local treatments have drastically changed in recent decades as there is a better understanding of the biology of this pathology and an increase in diagnostic and therapeutic approaches. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) allowed breast cancer patients with indication for mastectomy at diagnosis to be submitted to conservative surgery as a result of tumor mass reduction (1). Patients with a pathologic complete response after NAC show a better disease-free and overall survival (2,3). The effects of NAC are also observed in the lymph nodes, as it eliminates axillary metastases in approximately 30-40% of patients with locally advanced cancer (4).

Axillary staging is an important step in the procedure, and it has also evolved. The surgery consisted of complete axillary dissection in the past but is now less invasive with the incorporation of SLNB (5). The lymphadenectomy persisted as the standard treatment in axillary approaches after NAC. However, the SLNB could spare the patient from the lymphadenectomy-associated morbidity in cases of axillary tumor regression with NAC. It has been shown that axillary staging after NAC could be more relevant to predict locoregional recurrence compared to pre-chemotherapy staging, as it could guide the adjuvant treatment (6).

The objective of this study was to analyze clinical and pathologic characteristics of clinically node-positive breast cancer patients submitted to NAC and to identify prognostic factors. In addition, the safety of performing SLNB after NAC was evaluated by analyzing the recurrence rate in these patients.

Material and methods: A retrospective medical record review study was conducted following the guidelines of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Project number 80070717.1.0000.5327).

The study collected clinical and pathologic characteristics, such as age, menopausal status, body mass index (BMI), tumor type, histological subtype, clinical and pathologic staging, immunohistochemical profile, type of surgical treatment, pathologic response to neoadjuvant chemotherapy, and locoregional and systemic recurrence.

The clinical staging of patients was classified according to the system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) as T (tumor), N (lymph nodes) and M (distant metastases) (7). Breast cancer tumors were classified into five subtypes based on histology and immunohistochemistry: Luminal A [positive for hormone receptors (estrogen and/or progesterone), negative for the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), low Ki67 proliferation index]; Luminal B [positive for hormone receptors, HER2-negative, high Ki67 proliferation index]; Luminal HER2 [positive for hormone receptors, HER2-positive, any Ki67 proliferation index]; HER2 [HER2-positive and negative for hormone receptors]; Basaloid triple-negative [negative for hormone receptors and HER2-negative] (8).

The patients were submitted to the treatment protocols adopted in the Breast and Oncology services of the Clinical Hospital of Porto Alegre. The neoadjuvant chemotherapy regimen used was the AC-T, which consists of doxorubicin associated with cyclophosphamide, followed by docetaxel or paclitaxel. In cases of HER2 overexpression by immunohistochemistry, trastuzumab was associated in combination with taxane, completing 1 year of adjuvant. Most patients (97%) performed the surgical procedure up to 60 days before the end of the neoadjuvant chemotherapy. A pathologic complete response (pCR) was defined as the absence of invasive carcinoma on pathologic evaluation of breast tissue and axillary lymph nodes, including the *in-situ* presence of residual carcinoma (ypT0/is ypN0) (9,10).

The data was introduced twice in SPSS (SPSS Inc. Released 2009, PASW Statistics for Windows, Version 18.0, Chicago: SPSS Inc.), followed by subsequent validation. First, the descriptive statistical analysis was performed through measures of central tendency and dispersion for continuous variables, whereas absolute (n) and relative (n%) frequencies were used for categorical variables after evaluating the distributions. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of data, whereas the chi-square test was used to verify the distribution of categorical variables. The significance level was set at 5% ($p \leq 0.05$) for all analyses.

Results: A total of 131 patients with a histopathological diagnosis of clinically node-positive breast cancer and undergoing neoadjuvant chemotherapy were analyzed from 2010 to 2016. The mean age was 49 years and most patients were in the range of 35-49 years (50.4%). Most patients were in menacme (53.4%) and showed a balanced distribution regarding the BMI. Regarding the tumor type, the invasive ductal carcinoma was predominant (93.1%), followed by the invasive lobular carcinoma (3.8%) and with high histological grade (48.9% of grade 2 and 38.2% of grade 3). The histological subtype analysis showed that most had the Luminal B subtype (36.6%), followed by 28.2% with triple-negative and 20.6% with HER2 overexpression. In addition, lymphovascular invasion was observed in 42% of the pathology examinations. Most patients were diagnosed at stage 3 (71%) and the most frequent tumor and axillary stages were T2 (58.8%) and N2 (60.3%), respectively. The median initial breast tumor size was 35 mm (Table 1).

After neoadjuvant chemotherapy, 22.1% showed pathologic complete response, whereas 32.1% remained at stage 3. Regarding breast tumor volume, 23.7% showed pathologic complete response in the breast and the most frequent stage was T1 (32.1%) with a reduction of the median tumor size to 15 mm. Regarding the axillary response, there was lymph node pathologic complete response in 45% of patients. Regarding the type of surgery performed, 61.1% were submitted to a mastectomy and 38.9% to conservative breast surgery. Regarding the axillary approach, 26% were submitted to sentinel lymph node biopsy (SLNB), 58% to axillary dissection (AD) and 21% to both. A technetium

radiolabeled colloid and patent blue were both used as markers in SLNB in most cases (77.9%). The mean number of lymph nodes removed was 3 in SLNB. The sentinel lymph node identification rate was 91.5%. Most patients were submitted to adjuvant radiotherapy treatment (92.4%). Axillary and systemic recurrence was observed in 3.1% (4 cases; 1 patient submitted to SLNB and 3 to AD) and 28.2% (37 cases), respectively (Table 2).

Regarding axillary recurrence, there were no factors significantly associated. However, patients with the Luminal HER2 histological subtype tended to have a higher lymph node recurrence rate (Table 3).

Regarding factors related to systemic recurrence, an association was observed in patients with poor response to neoadjuvant chemotherapy, both in the breast (T) and in the axilla (N), and by grouping the pathology data according to staging after chemotherapy (TNM). Moreover, the association with the type of axillary approach showed statistical significance, and there was an association of patients submitted to axillary lymphadenectomy with higher systemic recurrence rates. The association with the presence of lymphovascular invasion also showed statistical significance (Table 4).

The mean follow-up time from the surgical procedure to the data analysis was 55.8 months (34-116 months). This study did not address the overall survival rate as the mean follow-up time was limited and the data was not homogeneously collected for all patients since it was a retrospective medical record review study.

Discussion: The clinical course of breast cancer and survival depend on the characteristics of the tumor and the patient. Prognostic factors are parameters that can be used as predictors of survival. The identification of these factors advances our knowledge for a better patient selection, especially for adjuvant therapies, and can ultimately assist in the individualization of the therapeutic approach. This is particularly evident in the axillary approach, as the safety of the SLNB technique to assess lymph node involvement was already observed and this is a less invasive alternative to axillary dissection (AD) (11).

Several studies discuss the possibility of performing SLNB in node-positive patients at diagnosis with clinical response after NAC. However, due to the false

negative rates found, the technique is not yet a widely established practice (12, 13, 14).

Regarding the sample, our study found that, at diagnosis, tumor stage T2, axillary stage N2 and stage TNM 3 were the most frequent, as well as the ductal histological type, which agrees with neoadjuvant chemotherapy data (12, 13, 15). *Shen et al.* found a predominance of histological grade 3 and absence of lymphovascular invasion in their sample, whereas our study found a predominance of grade 2 and presence of lymphovascular invasion (16). There was a statistically significant association between systemic recurrence and presence of lymphovascular invasion, which is already described in the literature and supports the relevance of such description in the pathology analysis (17, 18). However, the histological subtypes were not associated with increased axillary and systemic recurrence rates. Previous work by our group showed that the HER 2 and Luminal HER 2 subtypes had the highest pCR rates (pCR rates: Luminal A 0%, Luminal B 13,7%, Triple negative 28,6%, Luminal HER 2 33,3% and HER 2 75%), but these subtypes were not associated with lower recurrence rates (19).

The sentinel lymph node identification rate was also analyzed, since several factors can influence this stage during the surgery. Previous breast and axilla surgeries can interrupt the lymphatic flow in the breast, obesity and tracer injection site, and the use of a neoadjuvant therapy can impair the retrieval of a sentinel lymph node (20). NAC can lead to fibrotic response in the breast and lymph node tissue, which can lead to the development of alternative lymphatic drainage pathways, thus impairing lymph node dissection and identification (21). This is a reason for not performing SLNB after NAC. However, in this study, it was possible to identify and resect the sentinel lymph node in 91.5% of cases. Compared to the literature, an important retrospective study (22) showed that the sentinel lymph node identification rate after NAC was 77.6% and a meta-analysis of 1395 patients (23) showed an identification rate of 92.3%. Moreover, prospective and multicenter studies such as SN FNAC showed that the sentinel lymph node was identified in 87.6% of cases and the SENTINA study found a value of 80.1%. Our study used double mapping agents in the SLNB (radioisotope - technetium colloid and blue dye) in 77.9% of the cases.

This technique helps to recognize the sentinel lymph node and contributes to the high rate of sentinel lymph node identification found in our study. A high sentinel lymph node identification rate is extremely important in patients submitted to NAC as it promotes performing SLNB in patients who converted to node-negative in response to NAC, thus avoiding the complications associated with AD such as upper limb edema, paresthesia and functional weakness (24,25). Therefore, routine axillary dissection for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy is an approach to be reviewed, as a significant number of patients will have disease-free axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy (45% of patients in our study) and, probably, do not benefit with radical axillary dissection.

Regarding the recurrence rates, the important ACOSOG Z1071 study evaluated node-positive patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and then to SLNB followed by AD (to assess the rate of false positives in SLNB) and identified 6.1% of locoregional recurrence and 20.7% of distant metastases (26). An Italian study that included node-positive patients submitted to chemotherapy and evaluated the axillary and systemic recurrence outcomes also showed low recurrence rates in patients submitted to SLNB and AD (27). Our study showed axillary recurrence in 3.1% of patients (4 cases; 1 patient submitted to SLNB and 3 to AD) and systemic recurrence in 28.2%. No factors in our study showed a statistically significant association with axillary recurrence. Data most likely related to the low number of patients with axillary recurrence.

There is evidence that patients with pathologic complete response have a better overall disease-free survival (28). Our study found a pCR rate of 22.1%, whereas a meta-analysis found a pCR rate after neoadjuvant chemotherapy of 18% (29). In addition, our study importantly showed that staging after NAC, considering a better response to neoadjuvant chemotherapy, both in the breast and axilla alone, and by grouping pathology data according to staging, has a statistically significant association with lower systemic recurrence rates. However, this association was not observed with the initial staging. This information is very relevant as it is observed that the initial staging of the disease has less influence on the association with systemic recurrence

compared to staging after NAC. Therefore, the selection of treatments after NAC should mainly consider this response to the neoadjuvant chemotherapy, rather than the initial staging. This would then assist in the selection of the lymph node approach and the AD could be avoided in node-positive cases that respond to chemotherapy. Further supporting these findings, patients submitted to axillary lymphadenectomy were associated with the presence of systemic recurrence and, conversely, those submitted to sentinel lymph node biopsy were associated with the absence of recurrence. This is also most likely related to a better response to NAC in patients submitted to SLNB. Thus, there is more data demonstrating the safety of a surgery with less comorbidities, such as SLNB, since an extensive axillary surgery such as AD did not reduce the recurrence rate. Similarly, a study by the American Society of Clinical Oncology found that axillary staging after NAC is more relevant to predict locoregional recurrence compared to pre-chemotherapy staging (6).

Due to the high false negative rates of SLNB after NAC in node-positive patients at diagnosis in studies such as ACOSOG, FNAC, SENTINA, this practice is not yet widely accepted. However, the clinical significance of high false negative rates is still uncertain, as it is not related to a high incidence of axillary recurrences, even in studies reporting a false negative rate greater than 10% (20). Our study showed a different approach, since it did not try to evaluate the false negative rate of SLNB as in these previous studies, but rather evaluated a clinical outcome (recurrence) that could be influenced by this more conservative approach. Even so, the recurrence rates were not increased in these patients, on the contrary, as SLNB was associated with the absence of systemic recurrence. A possible explanation is that there was a better response to NAC in patients submitted to SLNB. Thus, the presence of residual disease is a more relevant prognostic factor than the axillary approach.

Conclusion: It is important to recognize prognostic factors associated with breast cancer to select the best treatment, and staging after NAC and lymphovascular invasion in the pathology evaluation are of note. In addition, the findings of this study suggest that SLNB is a promising alternative in node-

positive patients who converted to node-negative after NAC, since no higher recurrence rates were identified compared to AD.

Tables:

Table 1. Initial characterization of the sample- chemotherapy pretreatment

Variables	Total (N=131)
Age (in years) – mean \pm EPM (minimum – maximum)	49.08 \pm 0.84 (28.00 – 70.00)
Age – n(n%)	
<35 years	8(6.1)
35–49 years	66(50.4)
50–69 years	56(42.7)
\geq 70 years	1(0.8)
Menopause status – n(n%)	
Pre-menopause	70(53.4)
Post-menopause	61(46.6)
BMI (kg/m ²) – n(n%)	
Low weight	0(0.0)
Eutrophic	43(32.8)
Overweight	43(32.8)
Obese	45(34.4)
Type of tumor – n(n%)	
IDC	122(93.1)
ILC	5(3.8)
Mixed	1(0.8)
Neuroendocrine	2(1.5)
Medular	1(0.8)
Histological subtype – n (n%)	
Luminal A	8 (6.1)
Luminal B	48 (36.6)
HER 2	27 (20.6)
Luminal HER 2	11 (8.4)
Triple negative	37 (28.2)
Histological grade – n(n%)	
Grade 1	6(4.6)
Grade 2	64(48.9)
Grade 3	50(38.2)
INO	11(8.4)
Lymphovascular Invasion – n(n%)	
Yes	55(42.0)
No	76(58.0)

Initial stage – n(n%)	1	0(0.0)
	2	38(29.0)
	3	93(71.0)
Initial stage of the tumor – n(n%)	T1	7(5.3)
	T2	77(58.8)
	T3	14(10.7)
	T4	33(25.2)
Initial tumor size (in mm) – md[P25–P75] (minimum – maximum)		35.00[28.00 – 46.00] (12.00 – 97.00)
Initial axillary stage – n(n%)	N1	50(38.2)
	N2	79(60.3)
	N3	2(1.5)

Legend: n - absolute frequency. n% - relative frequency. MSE - mean standard error. md - median. P25 - P75 - interquartile range (25th percentile and 75th percentile). INO - information not obtained. BMI - body mass index. IDC - invasive ductal carcinoma. ILC: invasive lobular carcinoma. HER2 - Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. T1-4: Clinical breast disease according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N1-4: Clinical axillary involvement according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification 7th edition

Table 2. – Characterization of the sample - chemotherapy after treatment

Variables	Total (N=131)
Stage – n(n%)	
Pathologic complete response	29(22,1)
1	20(15,3)
2	40(30,5)
3	42(32,1)
Stage of the tumor – n(n%)	
T0/Tis	31(23,7)
T1	42(32,1)
T2	34(26,0)
T3	17(13,0)
T4	7(5,3)
Tumor size (in mm) – md[P25–P75] (minimum – maximum)	15,00[0,10 – 35,00] (0,00 – 200,00)
Axillary stage – n(n%)	
N0	59(45,0)
N1	38(29,0)
N2	14(10,7)
N3	20(15,3)

Type of surgery – n(n%)	Conservative surgery	51(38,9)
	Mastectomy	80(61,1)
Adjuvant radiotherapy – n(n%)	Yes	121(92,4)
	No	10(7,6)
Axillary approach – n(n%)	Sentinel lymph node biopsy	34(26,0)
	Axillary dissection	76(58,0)
	Both	21(16,0)
Mapping agent in the SLNB – n(n%)	Both	46(35,1)
	Blue dye	12(9,2)
	Technetium colloid	1(0,8)
	Not applicable	72(55,0)
Sentinel lymph node biopsy realization– n(n%)	Possible	54(41,2)
	Not possible	5(3,8)
	Not applicable	72(55,0)
Axillary recurrence – n(n%)	Yes	4(3,1)
	No	127(96,9)
Systemic recurrence – n(n%)	Yes	37(28,2)
	No	94(71,8)

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. md – median. P25 – P75 – interquartile range (25th percentile and 75th percentile). T1-4: pathological residual mammary disease after chemotherapy, according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N1-4: residual axillary disease after chemotherapy, according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. T0/is– breast without evidence of invasive disease according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N0 – axilla with no evidence of disease after chemotherapy according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition.

Table 3. Factors associated with axillary recurrence

Variables	Total (N=131)	Absence axillary recurrence (n=127)	Axillary recurrence (n=4)	*p-value
Age (in years)				
<35 years	8(6,1)	8 (6,3)	0 (0,0)	
35–49 years	66(50,4)	64 (50,4)	2 (50,0)	0,953
50–69 years	56(42,7)	54 (42,5)	2(50,0)	
≥70 years	1(0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	
Histological subtype – n(n%)				0,081
Luminal A	8(6,1)	7(5,5)	1(25,0)	

Luminal B	48(36,6)	48(37,8)	0(0,0)	
HER 2	27(20,6)	27(21,3)	0(0,0)	
Luminal HER 2	11(8,4)	11(8,7)	3(75,0)	
Triple negative	37(28,2)	34(26,8)	0(0,0)	
Histological grade – n(n%)				
Grade 1	6(5,0)	6(5,2)	0(0,0)	0,867
Grade 2	64(53,3)	62(53,4)	2(50,0)	
Grade 3	50(41,7)	48(41,4)	2(50,0)	
Lymphovascular Invasion – n(n%)				
Yes	55(42,0)	52(40,9)	3(75,0)	0,398
No	76(58,0)	75(59,1)	1(25,0)	
Initial stage – n (n%)				
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,670
2	38 (29,0)	37 (29,1)	1 (25,0)	
3	93 (71,0)	90 (70,9)	3 (75,0)	
Stage after NAC – n(n%)				
Pathologic complete response	29 (22,1)	29 (22,8)	0 (0,0)	0,233
1	20 (15,3)	20 (15,7)	0 (0,0)	
2	40 (30,5)	37 (29,1)	3 (75,0)	
3	42 (32,1)	41 (32,3)	1 (25,0)	
Initial axillary stage – n(n%)				
N1	50(38,2)	48(47,8)	2(50,0)	0,866
N2	79(60,3)	77(60,6)	2(50,0)	
N3	2(1,5)	2(1,6)	0(0,0)	
Axillary stage after NAC – n(n%)				
N0	59(45,0)	57(44,9)	2(50,0)	0,863
N1	38(29,0)	37(29,1)	1(25,0)	
N2	14(10,7)	14(11,0)	0(0,0)	
N3	20(15,3)	19(15,0)	1(25,0)	
Initial stage of the tumor – n(n%)				
T1	7(5,3)	7(5,5)	0(0,0)	0,632
T2	77(58,8)	75(59,1)	2(50,0)	
T3	14(10,7)	14(11,0)	0(0,0)	
T4	33(25,2)	31(24,4)	2(50,0)	
Stage of the tumor after NAC – n(n%)				
T0/is	31(23,7)	31(24,4)	0(0,0)	0,229
T1	42(32,1)	41(32,3)	1(25,0)	
T2	34(26,0)	31(24,4)	3(75,0)	
T3	17(13,0)	17(13,4)	0(0,0)	
T4	7(5,3)	7(5,5)	0(0,0)	
Axillary approach – n(n%)				
SLNB	34(26,0)	33(26,0)	1(25,0)	1,000
AD (AD ou SLNB + AD)	97(74,0)	94(74,0)	3(75,0)	

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 .T1-4: breast disease according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N1-4: axillary involvement according to TNM classification- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. T0/is– breast without evidence of invasive disease according to the TNM classification- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N0 – axilla with no evidence of disease after chemotherapy according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. NAC – Neoadjuvant chemotherapy; SLNB – sentinel lymph node biopsy; AD – axillary dissection. p – statistical significance index. * Associations performed by Chi-Square Test with adjusted residual analysis. Significance set at 5% for all analyzes. Bold numbers point to significant associations.

Table 4. Factors associated with systemic recurrence

Variables	Total (N=131)	Absence systemic recurrence(n=94)	Systemic recurrence (n=37)	*p-value
Age (in years)				
<35 years	8(6,1)	5 (5,3)	3 (8,1)	0,762
35–49 years	66(50,4)	46 (48,9)	20 (54,1)	
50–69 years	56(42,7)	42 (44,7)	14 (37,8)	
≥70 years	1(0,8)	1 (1,1)	0 (0,0)	
Histological subtype – n(n%)				
Luminal A	8(6,1)	6(6,4)	2(5,4)	0,952
Luminal B	48(36,6)	34(36,2)	14(37,8)	
HER 2	27(20,6)	18(19,1)	9(24,3)	
Luminal HER 2	11(8,4)	8(8,5)	3(8,1)	
Triple negative	37(28,2)	28(29,8)	9(24,3)	
Histological grade – n(n%)				
Grade 1	6(5,0)	4(4,6)	2(6,1)	0,566
Grade 2	64(53,3)	49(56,3)	15(45,5)	
Grade 3	50(41,7)	34(39,1)	16(48,5)	
Lymphovascular Invasion – n(n%)				
Yes	55(42,0)	31(33,0)	24(64,9)	0,001
No	76(58,0)	63(67,0)	13(35,1)	
Initial stage – n(n%)				
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,303
2	38 (29,0)	29 (30,9)	9 (24,3)	
3	93 (71,0)	65 (69,1)	28 (75,7)	
Stage after NAC – n(n%)				
Pathologic complete response	29 (22,1)	28 (29,8)	1 (2,7)	≤0,0001
1	20 (15,3)	18 (19,1)	2 (5,4)	
2	40 (30,5)	34 (36,2)	6 (16,2)	
3	42 (32,1)	14 (14,9)	28 (75,7)	
Initial axillary stage – n(n%)				0,431
N1	50(38,2)	38(40,4)	12(32,4)	

	N2	79(60,3)	54(57,4)	25(67,6)	
	N3	2(1,5)	2(2,1)	0(0,0)	
Axillary stage after NAC – n(n%)					
	N0	59(45,0)	54(57,4)	5(13,5)	≤0,0001
	N1	38(29,0)	31(33,0)	7(18,9)	
	N2	14(10,7)	6(6,4)	8(21,6)	
	N3	20(15,3)	3(3,2)	17(45,9)	
Initial stage of the tumor – n(n%)					
	T1	7(5,3)	7(7,4)	0(0,0)	0,063
	T2	77(58,8)	59(62,8)	18(48,6)	
	T3	14(10,7)	9(9,6)	5(13,5)	
	T4	33(25,2)	19(20,2)	14(37,8)	
Stage of the tumor after NAC – n(n%)					
	T0/is	31(23,7)	29(30,9)	2(5,4)	0,001
	T1	42(32,1)	33(35,1)	9(24,3)	
	T2	34(26,0)	22(23,4)	12(32,4)	
	T3	17(13,0)	7(7,4)	10(27,0)	
	T4	7(5,3)	3(3,2)	4(10,8)	
Axillary approach– n(n%)					
	SLNB	34(26,0)	32(34,0)	2(5,4)	0,002
	AD (AD ou SLNB + AD)	97(74,0)	62(66,0)	35(94,6)	

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 .T1-4: breast disease according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N1-4: axillary involvement according to TNM classification- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. T0/is– breast without evidence of invasive disease according to the TNM classification- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. N0 – axilla with no evidence of disease after chemotherapy according to the TNM classification - American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. NAC – Neoadjuvant chemotherapy; SLNB – sentinel lymph node biopsy; AD – axillary dissection. p – statistical significance index. * Associations performed by Chi-Square Test with adjusted residual analysis. Significance set at 5% for all analyzes. Bold numbers point to significant associations.

References:

1. Rubio IT, Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress, Eur J Surg Oncol, 2015.
2. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIALeCALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol 2012;30(26):3242–9.
3. Shin H-C, Han W, Moon H-G, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2013; 20(8):2582–9.
4. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B18. Cancer. 2002;95(4):681-95.
5. Si-Qi Qiu, Guo-Jun Zhang, Liesbeth Jansen, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Critical Reviews in Oncology / Hematology 123, 2018; 83–94
6. Mamounas, E.P., Anderson, S.J., Dignam, J.J., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. J. Clin. Oncol., 2012; 30, 3960–3966.
7. Edge, S. B., & Compton, C. C. *The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Annals of Surgical Oncology, 2010; 17(6), 1471–1474.*
8. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. Breast 2016; 29:181–185.
9. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Pathological

Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval.

Available at:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>.

10. Mazouni, C., Peintinger, F., Wan-Kau, S., et al. Residual Ductal Carcinoma In Situ in Patients With Complete Eradication of Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Adversely Affect Patient Outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(19), 2650-2655

11. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, 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(10):927-33.

12. Boughey, J. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071. *Clinical Trial. JAMA*, 2014, v. 310, n. 14, p. 1455–1461.

13. Kuehn, T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology*, London, v. 14, n. 7, p. 609–618, 2013

14. Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J. Clin. Oncol.*, 2015; 33(3), 258–264.

15. Canavese, G. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *European Journal of Surgical Oncology*, 2015, v. 37, n. 8, p. 688–694.

16. Shen, J. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer*, New York, 2007; v. 109, n. 7, p. 1255–1263.
17. Rakha, E. A., Martin, S., Lee, A. H. S., et al. *The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma*. *Cancer*, 2011; 118(15), 3670–3680.
18. Song, Y. J., Shin, S. H., Cho, J. S. et al. *The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer*. *Journal of Breast Cancer*, 2011; 14(3), 198.
19. Zancan, M., Biazus, J.V., Damin, A. P.S., Influence of the molecular subtype of breast cancer in the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive carcinoma; Brazilian Breast Cancer Symposium 2018, Pirenopolis, Goias.
20. Corso, G., De Scalzi, A. M., Vicini, E., Morigi, C., Veronesi, P., & Galimberti, V. *Sentinel lymph node biopsy management after neoadjuvant treatment for breast cancer care*. *Future Oncology*, 2018; 14(15), 1423–1426.
21. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005; 92(1):14-23.
22. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:283-8.
23. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1278-87
24. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the Sentinella–GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:508–513.

25. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(6):546-53.
26. Haffty, B. G., McCall, L. M., Boughey, J. C., et al. Impact of radiation on local regional control in women with node positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary lymph node dissection: Results from ACOSOG 1071 Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2019.
27. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):361-8.
28. Spring, L., Greenup, R., Niemierko, A., Schapira, et al. *Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017, 15(10), 1216–1223*
29. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., et al. *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet, 2014, 384(9938), 164–172.*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

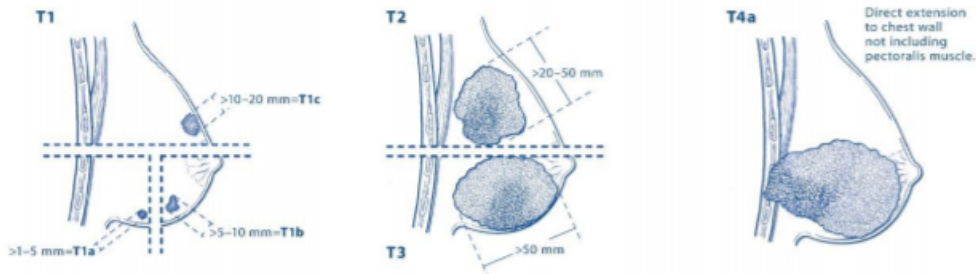
O curso clínico do câncer de mama e a sobrevida variam de acordo com as características próprias do tumor e da paciente. Fatores prognósticos são parâmetros que servem como preditores de sobrevida. A identificação destes proporciona avanços que conduzem a uma seleção ainda melhor das pacientes, principalmente para terapias adjuvantes, podendo-se chegar a uma individualização da conduta terapêutica. Dessa forma, observa-se a importância de reconhecer os fatores prognósticos relacionados à recidiva no câncer de mama de forma a eleger o melhor tratamento, destacando-se o estadiamento pós QTneo e invasão linfovascular no anatomopatológico. Além disso, os achados deste estudo sugerem que a BLS é uma alternativa promissora em pacientes com axila inicialmente positiva que se tornaram negativas após QTneo, visto que não foi identificada maior taxa de recidiva quando comparada ao EA.

PERSPECTIVAS

Nosso estudo é pequeno e retrospectivo, com todas as limitações que isso implica, dessa forma, ainda serão necessários novos estudos prospectivos para consolidar a utilização da BLS após a quimioterapia neoadjuvante nessas pacientes com axila previamente positiva que obtiveram axila negativa com o tratamento neoadjuvante. Como projeto de estudo futuro, queremos avaliar também as taxas de sobrevida global dessas pacientes, ao obtermos maior tempo de seguimento e, dessa forma, poder obter dados ainda mais robustos quanto à segurança da técnica da biópsia de linfonodo sentinela nesse determinado subgrupo de pacientes. Aguardamos também estudos em andamento, como o The Alliance for Clinical Trials in Oncology A011202 que abordará se radioterapia axilar sozinha é equivalente à linfadenectomia axilar em pacientes que apresentam BLS positiva após QTneo.

ANEXO 1

American Joint Committee on Cancer
Breast Cancer Staging 7th EDITION



Primary Tumor (T)

- Tx** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ
 - Tis (DCIS)** Ductal carcinoma in situ
 - Tis (LCIS)** Lobular carcinoma in situ
- Tis (Paget's)** Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted

- T1** Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
- T1mi** Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
- T1a** Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension
- T1b** Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
- T1c** Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
- T2** Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
- T3** Tumor > 50 mm in greatest dimension

- T4** Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)
 Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4
- T4a** Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
- T4b** Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
- T4c** Both T4a and T4b
- T4d** Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

Distant Metastases (M)

- M0** No clinical or radiographic evidence of distant metastases
- cM0(+)** No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
- M1** Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage	Tis	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
Stage IIA	T1*	N1mi	M0
Stage IIB	T0	N1**	M0
Stage IIB	T1*	N1**	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
Stage IIIA	T1*	N2	M0
Stage IIIA	T2	N2	M0
Stage IIIA	T3	N1	M0
Stage IIIA	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Notes

- * T1 includes T1mi.
- ** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IA and are classified Stage IB.
- M0 includes cM0(+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 should be clinical.
- If a patient presents with M1 prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if post-surgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Postneoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yt" prefix. If both, the stage group is assigned if there is a complete pathologic response (CR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0pN0M0.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



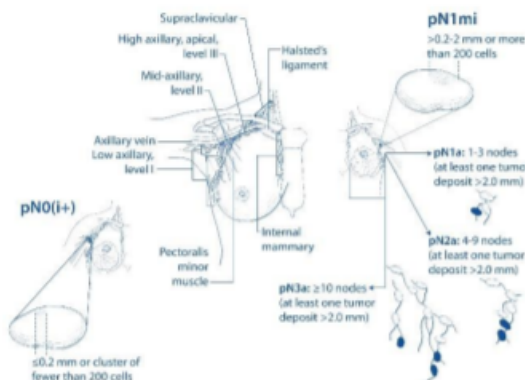
Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed)
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
- N2** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
- N2a** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
- N2b** Metastases only in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
- N3** Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
- N3a** Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
- N3b** Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
- N3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Notes

* "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (including lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, for example, cN1(f). Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pN, is classified as a clinical N, for example, cN1. Information regarding the confirmation of the nodal status will be designated in site-specific factors as clinical, fine needle aspiration, core biopsy, or sentinel lymph node biopsy. Pathologic classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathologic T assignment.



PATHOLOGIC (PN)*

- pNX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed, or not removed for pathologic study)
- pN0** No regional lymph node metastases identified histologically
Note: Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross-section. ITCs may be detected by routine histology or by immunohistochemical (IHC) methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.
- pN0(-)** No regional lymph node metastases histologically, negative IHC
- pN0(+)** Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
- pN0(mol-)** No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
- pN0(mol+)** Positive molecular findings (RT-PCR)**; but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
- pN1** Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***
- pN1a** Micrometastases (greater than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)
- pN1b** Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
- pN1c** Metastases in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***
- pN1c** Metastases in 1-3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
- pN2** Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN2a** Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
- pN2b** Metastases in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN3** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
- pN3a** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary) lymph nodes
- pN3b** Metastases in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Notes

* Classification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph node biopsy. Classification based solely on sentinel lymph node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (s) for "sentinel node," for example, pN0(s).

** RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

*** "Not clinically detected" is defined as not detected by imaging studies including lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

**** "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (including lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

