

Sensibilidade e especificidade do linfonodo sentinela axilar pós-quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama avançado

Sensitivity and specificity of axillary sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer

Sílvia Oliveira Bezerra¹, Antonio Simão dos Santos Figueira Filho²

¹ Médica Mastologista do Centro Integrado de Saúde Amaury Medeiros, Recife, PE.

² Professor titular de Mastologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – (FCM-UPE).

Endereço para correspondência: Sílvia Oliveira Bezerra, Rua General Abreu e Lima, 87, apto. 501,

Tamarineira, 52041-040, Recife, PE, e-mail: silviaobezerra@terra.com.br

Recebido em: 13/8/2008 Aceito após modificações em: 3/10/2008

Palavras-chaves

Neoplasias da mama;
Biópsia do linfonodo sentinela; Quimioterapia neoadjuvante;
Sensibilidade e especificidade.

Keywords

Breast neoplasias;
Sentinel lymph node biopsy; Neoadjuvant chemotherapy; Sensitivity and specificity.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concordância dos achados histopatológicos em linfonodos sentinela e axilares, após quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama avançado. **Método:** Por estudo prospectivo, clínico, foram comparados histopatologicamente grupos de linfonodos de 21 mulheres, com câncer de mama em estádios III ou IV, submetidas a quimioterapia neoadjuvante, biópsia de linfonodo sentinela pelo azul patente e mastectomia radical, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, de outubro de 2005 a outubro de 2006. Com o programa *Statistical Package for Social Sciences* 13.0, empregaram-se: teste exato de Fisher em nível de significância de 5%, teste Kappa e cálculos de concordância, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, proporção de falso-negativos e positivos. Foram excluídas 7/28 (25%) pacientes por impossibilidade de identificar linfonodo sentinela. **Resultados:** O número de linfonodos sentinela excisados igualou-se a um (19/21; 90,5% pacientes) ou dois (2/21; 9,5% pacientes). As taxas de concordância, falso-negativos, falso-positivos, sensibilidade e especificidade de células neoplásicas em linfonodo sentinela, comparadas à dos axilares, foram: 71,4%, 38,5%, 12,5%, 61,5% e 87,5%, respectivamente, com grau de concordância significativo ($p = 0,027$; $\kappa = 0,447$). **Conclusão:** Ao ser comparado a outros trabalhos, o presente estudo identificou menor taxa de concordância, maior de falso-negativos e igual taxa de identificação, com baixa sensibilidade, alta especificidade e grau de concordância significativo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the agreement of histopathologic findings on sentinel and axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer. **Methods:** Within a prospective, clinical study, lymph node groups of 21 women, carriers of breast cancer in stadium III or IV, submitted to neoadjuvant chemotherapy and radical mastectomy after lymph node biopsy by patent blue, at the Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, Pernambuco, Brazil, from October 2005 to October 2006, were histopathologically compared. *Statistical Package for Social Sciences* 13.0 software was used to perform Fisher exact test, with significance level of 5%, Kappa test and calculi of agreement, sensibility, specificity, positive and negative predictive values, false negatives and positives ratios. One excluded 7/28 (25%) patients due to the impossibility to identify sentinel lymph node. **Results:** Excised sentinel lymph

*nodes varied from one (19/21; 90.5% patients) to two (2/21; 9.5% of patients). Comparing sentinel to axillary lymph nodes for positivity of neoplastic cells, rates of agreement, false negatives and positives, sensibility and specificity were: 71.4%, 38.5%, 12.5%, 61.5% and 87.5%, respectively, with significant concordance degree ($p = 0.027$; $\kappa = 0.447$). **Conclusion:** Related to other studies, one identified minor concordance rate, higher false negative rate and equal identification rate, associated to low sensibility, high specificity and a significant concordance degree.*

Introdução

Nos últimos 50 anos, a cirurgia presenciou poucos procedimentos tão rapidamente adotados na prática clínica quanto a biópsia do linfonodo sentinela, considerada novo padrão para avaliação do comprometimento axilar no câncer de mama¹⁻⁵, mesmo antes de sua validação, que só ocorreu a partir de 2006, quando dois estudos clínicos aleatorizados comprovaram que o tempo livre de doença de pacientes submetidas à técnica do linfonodo sentinela é semelhante ao da linfadenectomia radical^{6,7}.

Na Conferência de Consenso Internacional sobre Biópsia do Linfonodo Sentinela⁸, a técnica foi indicada para carcinomas unifocais, com diâmetro máximo de 3 cm, associado à axila clinicamente negativa para metástase. As contra-indicações relativas e absolutas eram: gravidez, história de quimioterapia neoadjuvante prévia, referência à cirurgia mamária ou axilar prévia e carcinomas multicêntricos e multifocais.

À medida que as pesquisas foram sendo desenvolvidas, novas indicações puderam ser feitas. Assim, o Consenso Europeu⁹ e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica¹⁰, nas normas de tratamento de câncer de mama em estádios I e II, incluíram a técnica da biópsia do linfonodo sentinela como primeira opção para carcinomas infiltrantes, unifocais, com negatividade de comprometimento axilar, desde que realizada por mastologista experiente. A inclusão da técnica do linfonodo sentinela nos consensos motivou novas pesquisas, que objetivaram estender sua indicação para reduzir as linfadenectomias desnecessárias¹¹⁻¹⁴. Foi possível comprovar a operabilidade pela técnica da biópsia do linfonodo sentinela de pacientes obesas¹⁵, portadoras de tumores multicêntricos ou multifocais² e submetidas a cirurgias prévias da mama ou da axila^{16,17}.

Em 2006, no 5º Encontro Bienal da Sociedade Internacional de Linfonodo Sentinela, ocorrido em Roma, questionou-se o emprego da técnica da biópsia do linfonodo sentinela para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante para redução de tumores em estádios III ou IV. As modernas técnicas de quimioterapia têm permitido regressão tumoral completa em, aproximadamente, 20% a 25% dessas pacientes, ensejando condições de operabilidade até mesmo por cirurgia conservadora com resultados

iguais, senão melhores, que aquelas com tumores mamários em estádios menos avançados¹⁸. Entretanto, não obstante os resultados favoráveis em alguns estudos^{3,12,13,19-23}, a indicação deste procedimento nos casos de câncer de mama pós-quimioterapia neoadjuvante ainda é assunto polêmico, pois há relatos de resultados desfavoráveis^{17,24-26}.

A polêmica reside na possibilidade de o linfonodo sentinela estar negativo para metástases e os linfonodos axilares positivos, após quimioterapia neoadjuvante. Xing *et al.*⁴ procederam à metanálise incluindo 21 estudos e 1.273 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida da pesquisa do linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar, com o objetivo de estimar a taxa de identificação e a sensibilidade da técnica. Com base na taxa de identificação igual a 91% (IC 95%, 88%-94%), e sensibilidade de 88% (IC 95%, 84%-91%), concluíram que a técnica da biópsia do linfonodo sentinela é valiosa para planejar tratamento após neoadjuvância. Esses resultados foram confirmados por Kinoshita *et al.*²⁷, ao encontrarem taxa de identificação de 93,5% e acurácia da técnica da biópsia do linfonodo sentinela em predizer o estado axilar igual a 95,8%, assim como taxa de falso-negativos de 11,1%, consideraram que essas taxas foram semelhantes às de outros estudos sem neoadjuvância. Como as taxas de recorrência em pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela têm sido baixas, igualando-se a aproximadamente 0,4%, mesmo naquelas com linfonodo sentinela negativo para metástase, se têm incentivado pesquisas em diferentes serviços de mastologia.

O presente artigo tem por objetivo avaliar a concordância dos achados histopatológicos do linfonodo sentinela axilar comparados aos dos linfonodos axilares obtidos por linfadenectomia axilar completa, após quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama avançado.

Método

Procedeu-se a estudo prospectivo, clínico, com comparação histopatológica de grupos de linfonodos, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE.

Constituíram a população todas as pacientes do sexo feminino, portadoras de câncer de mama em estádios III

ou IV, atendidas, diagnosticadas e tratadas cirurgicamente, no período de outubro de 2005 a outubro de 2006. Adotou-se amostra intencional com 21 mulheres, que preencheram os critérios de inclusão, pelo fato de o local de estudo ser o Centro Estadual de Referência para Câncer de Mama e único, na cidade do Recife, a pesquisar a técnica de linfonodo sentinela.

Os critérios de inclusão foram: sexo feminino, diagnóstico de câncer de mama em estádios IIB, III ou IV e ter sido submetida à quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama, seguida por mastectomia radical, após identificação de linfonodo sentinela pelo método azul patente. Outros critérios de inclusão foram: ausência de história prévia de cirurgia de grande porte, que alterasse a circulação linfática da mama ou da axila, ausência de quimioterapia adjuvante e radioterapia torácica anteriores, assim como aceitar participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídas as pacientes que apresentavam condições clínicas que contra-indicaram o uso do corante vital para identificação do linfonodo sentinela, não-identificação do linfonodo sentinela, além da constatação de gravidez ocorrida entre o diagnóstico do câncer de mama e a data da cirurgia. Não foi possível identificar linfonodo sentinela em sete (25%) pacientes, entre as 28 inicialmente selecionadas.

A amostra foi caracterizada por idade, cor da pele, escolaridade e estado civil. Os tumores foram categorizados, conforme a localização mamária, o tipo histológico e o estágio pré-quimioterapia neoadjuvante. As variáveis de estudo foram: resultado do exame histopatológico do linfonodo sentinela identificado pelo método do corante vital azul patente e dos linfonodos axilares obtidos cirurgicamente.

As pacientes foram submetidas à anamnese dirigida, seguida de exame físico, obedecendo a todos os procedimentos da propedêutica mamária, tendo sido solicitados mamografia e ultra-sonografia mamária para diagnóstico e localização da lesão. Quando o diagnóstico por imagem foi firmado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, as pacientes foram submetidas também à biópsia a céu aberto ou *core biopsy* para diagnóstico histológico. Firmado diagnóstico clínico e histopatológico de câncer de mama em estádios IIB, III ou IV, planejou-se tratamento cirúrgico, após a realização dos exames pré-operatórios de rotina e para detecção de metástase a distância.

Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento quimioterápico neoadjuvante constituído por 3 a 8 ciclos de drogas antineoplásicas, incluindo, necessariamente, as antraciclina, obedecendo ao protocolo mais indicado a cada caso, segundo a avaliação oncológica. A técnica de

pesquisa de linfonodo sentinela incluiu: injeção de 2 mL do corante azul patente em região subareolar, massagem no local da injeção por 5 minutos e incisão abaixo da prega axilar, no início da região de inserção pilosa, identificando o canalículo aferente, corado em azul, e os respectivos linfonodos sentinela, que foram retirados. Procedeu-se então à mastectomia radical à Maden.

Os linfonodos sentinela excisados e o conteúdo axilar foram submetidos ao exame histopatológico de parafina. No exame dos linfonodos sentinela, corados pelo azul patente, foram utilizados os critérios indicados pelo *College of American Pathologists* para macroscopia (cortes longitudinais ao longo do maior eixo a cada 2 mm a 3 mm, submetendo-se todas as fatias a exame histopatológico) e microscopia (um corte de cada bloco). Os linfonodos axilares resultantes da linfadenectomia convencional foram analisados obedecendo-se às seguintes etapas: nos linfonodos macroscopicamente positivos, foi necessária apenas uma fatia para exame histopatológico e, nos linfonodos macroscopicamente negativos, procedeu-se como nos linfonodos sentinela¹.

Após organização dos dados com o programa EPI-INFO, versão 6.4d da Organização Mundial de Saúde, procedeu-se à pesquisa de inconsistências. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), na versão 13.0, empregando-se distribuição de frequências absolutas e relativas, média, desvio da média e moda, para os dados de caracterização amostral. Para comparação dos resultados histopatológicos dos linfonodos sentinela com os linfonodos axilares, empregou-se o teste exato de Fisher em nível de significância de 0,05, assim como os cálculos de concordância, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, proporção de falso-negativos e falso-positivos. A análise de concordância entre os resultados histopatológicos do linfonodo sentinela e dos linfonodos da cadeia sentinela foi feita pelo índice Kappa (k), em nível de significância de 0,05.

Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, sob nº 125/2005.

Resultados

As 21 pacientes se caracterizaram por idade média de $51,05 \pm 9,26$ anos, variando entre 25 e 66 anos, predominantemente de cor branca ou parda (38,1% e 42,9%, respectivamente), com nível de escolaridade máximo até ensino fundamental completo (62,0%), casadas ou em união consensual (52,4%) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das variáveis sociodemográficas de 21 pacientes portadoras de câncer de mama – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Variáveis sociodemográficas	Frequência	Percentual
Faixas etárias (anos)		
25 a 44	3	14,3
45 a 64	17	80,9
65 a 84	1	4,8
Cor da pele		
Branca	8	38,1
Parda	9	42,9
Preta	4	19,0
Escolaridade		
Iletradas	3	14,3
Ensino fundamental incompleto ou completo	10	47,7
Ensino médio incompleto ou completo	4	19,0
Ensino superior incompleto ou completo	4	19,0
Estado civil		
Casada ou consensual	11	52,4
Solteira	5	23,8
Separada	3	14,3
Viúva	2	9,5

Nota: Percentuais calculados para um total de 21 pacientes.

Quanto à localização da neoplasia mamária, 11/21 (52,4%) pacientes tinham acometimento da mama direita e 10/21 (47,6%), da mama esquerda. Em 7/21 (33,4%) pacientes, o tumor acometia dois ou mais quadrantes, com predomínio da localização em quadrante súpero-lateral (5/7; 71,4%). Houve acometimento de toda a mama em 4/21 (19%) pacientes (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das localizações tumorais das 21 pacientes portadoras de câncer de mama – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Localizações tumorais	Frequência	Percentual
Mama acometida		
Direita	11	52,4
Esquerda	10	47,6
Quadrante acometido		
Súpero-lateral	4	19,0
Súpero-medial	3	14,3
Ínfero-lateral	2	9,5
Central	1	4,8
Associação de quadrantes	7	33,4
Todos os quadrantes	4	19,0

Para diagnóstico de câncer de mama, 11/21 (52,4%) mulheres foram submetidas a *core biopsy*, 9/21 (42,8%), à biópsia incisional e 1/21 (4,8%), à biópsia excisional. Esse material de biópsia permitiu diagnosticar 14/21 (66,7%) casos de tumores em estágio IIIA, 5/21 (23,8%) casos em estágio IIIB e 2/21 (9,5%) em estágio IV, cuja distribuição por tipo histológico predominou como carcinoma ductal (18/21; 85,7%). Houve 2/21 (9,5%) casos de carcinoma lobular e 1/21 (4,8%) do tipo mucinoso.

Após o total de 3 a 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, empregando-se os protocolos com as drogas doxorrubicina, ciclofosfamida e fluorouracil (FAC) isolado (13/21; 61,9%) ou associado a taxotere (1/21; 4,8%), FEC isolado (5/21; 23,7%) ou associado a taxotere (1/21; 4,8%) ou, ainda, doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) (1/21; 4,8%), as características tumorais se alteraram.

Nos 21 (75%) casos com linfonodo sentinela corado pelo método do azul patente, 19/21 (90,5%) tiveram um linfonodo sentinela identificado. Em 2/21 (9,5%) casos, dois linfonodos sentinela foram identificados e excisados; em um caso, diagnosticou-se positividade para metástase e no outro não havia metástase, resultados esses concordantes com o diagnóstico anatomopatológico dos linfonodos obtidos por linfadenectomia axilar.

Comparando-se os resultados histopatológicos dos linfonodos sentinela com os da cadeia axilar obtida por linfadenectomia total, constatou-se concordância significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação dos resultados histopatológicos de linfonodos sentinela e linfonodos da cadeia axilar das 21 pacientes com linfonodo sentinela identificado por azul patente – Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, outubro de 2005 a outubro de 2006.

Linfonodo sentinela	Linfonodo axilar		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	8	1	9
Negativo	5	7	12
Total	13	8	21

Nota: Teste exato de Fisher em nível de significância de 5% ($p = 0,04$).

$$\begin{aligned} \text{Concordância} &= \frac{\text{linfonodo sentinela concordante com a cadeia axilar}}{\text{total de pacientes}} = \frac{15}{21} = 71,4\% \\ \text{Sensibilidade} &= \frac{\text{linfonodo sentinela positivo concordante com cadeia axilar}}{\text{cadeia axilar positiva}} = \frac{8}{13} = 61,5\% \\ \text{Especificidade} &= \frac{\text{linfonodo sentinela negativo concordante com cadeia axilar}}{\text{cadeia axilar negativa}} = \frac{7}{8} = 87,5\% \\ \text{Valor preditivo positivo} &= \frac{\text{linfonodo sentinela positivo concordante com cadeia axilar}}{\text{total de linfonodos sentinela positivos}} = \frac{8}{9} = 88,9\% \\ \text{Valor preditivo negativo} &= \frac{\text{linfonodo sentinela negativo concordante com cadeia axilar}}{\text{total de linfonodos sentinela negativos}} = \frac{7}{12} = 58,3\% \\ \text{Falsos negativos} &= \frac{\text{linfonodos sentinela negativos discordantes da cadeia axilar}}{\text{total de dispositivos da cadeia axilar}} = \frac{5}{13} = 38,5\% \\ \text{Falsos positivos} &= \frac{\text{linfonodos sentinela positivos discordantes da cadeia axilar}}{\text{total de negativos da cadeia axilar}} = \frac{1}{8} = 12,5\% \end{aligned}$$

Foram identificadas: taxa de concordância igual a 71,4% (IC95%, 49,8%-87,5%), taxa de falso-negativos

igual a 38,5% (IC95% 15,7%-65,9%) e de falso-positivos a 12,5% (IC95% 0,6%-48,0%). Constatou-se, também, baixa sensibilidade e alta especificidade (61,5% e 87,5%, respectivamente) (Tabela 3).

Analisando o grau de concordância entre os resultados histopatológicos do linfonodo sentinela com os linfonodos da cadeia axilar, verificou-se concordância significativa ($p = 0,027$) de grau moderado ($\kappa = 0,447$).

Discussão

O principal aspecto apontado pelos resultados foi a possibilidade de, em havendo avanços farmacológicos na quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama, supor que a técnica diagnóstica do linfonodo sentinela pode vir a evitar o esvaziamento axilar em pacientes com diagnóstico em estádios avançados. Essa hipótese tem sido reiterada por diversos autores, ao constatarem taxa de identificação variando entre 64,7% e 99,3%^{3,20,28}.

No presente estudo, 28 pacientes foram submetidas à neoadjuvância seguida da pesquisa de linfonodo sentinela por azul patente. A taxa de identificação igual a 75%, considerada regular^{29,30}, deveu-se ao fato da impossibilidade de localização em sete pacientes. Tumores em estágio avançado têm incidência maior de metástase nodal e, conseqüentemente, de obliteração linfática e de neovascularização com redirecionamento do marcador do linfonodo sentinela, acarretando menor taxa de identificação²⁹.

A taxa de falso-negativos (38,5%) deve ser considerada alta. Pendas *et al.*²², em revisão da literatura, identificaram taxa de falso-negativos entre zero a 33%, atribuindo-a à própria variabilidade do comportamento tumoral diante dos agentes quimioterápicos, enquanto Zavagno *et al.*⁵ consideraram que nesses casos o linfonodo sentinela corado pode não ser um linfonodo competente para servir de barreira para células neoplásicas malignas, daí não concordar com a positividade dos linfonodos da cadeia axilar.

A taxa de concordância entre linfonodo sentinela e linfonodos de cadeia axilar, após terapia neoadjuvante, igual a 71,4%, foi baixa quando comparada aos trabalhos de Stearns *et al.*³, igual a 90%, e de Goyal *et al.*²⁹, de 97,6%. A taxa baixa parece não invalidar a utilização da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela para câncer de mama avançado, mas, nas condições atuais, não dá suporte para que seja indicada tal como se faz para estádios iniciais, nos quais a negatividade do linfonodo sentinela dispensa a linfadenectomia axilar.

Na Conferência Internacional sobre técnica de biópsia do linfonodo sentinela³¹, houve a divulgação de que 300 mil mulheres por ano preservam suas mamas, após a consolidação da técnica da biópsia do linfonodo sentinela

como método simples, seguro, confiável, reprodutivo, de alto valor preditivo e baixo número de falso-negativos. Informou-se, também, que em 950 pacientes com biópsia de linfonodo sentinela negativo, seguidas durante três anos, probabilisticamente comparadas a mulheres submetidas ao esvaziamento axilar total, foram estimados 13 casos de recidiva, mas só ocorreram três casos.

Os estudos publicados por Bowers *et al.*¹, Carmon *et al.*¹⁶ e Xing *et al.*⁴, enunciando novo conceito de cadeia sentinela e sugerindo que, ao contrário do que se admitia até então, a drenagem mamária é dotada de uma única rede linfática, qual seja, a cadeia sentinela, parecem indicar que a análise do linfonodo sentinela pode prever o *status* linfonodal axilar.

Para pacientes com tumores avançados, mesmo após terem sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante, se houvesse o bloqueio da cadeia sentinela por tumor ou por tecido cicatricial, a negatividade do linfonodo sentinela poderia não espelhar o estágio metastático axilar⁴. No entanto, mesmo nesses casos, 30% das pacientes terão axila negativa após quimioterapia neoadjuvante, o que significa dizer que nesse percentual poder-se-ia evitar dissecação axilar desnecessária, já que, em metanálise envolvendo 1.273 pacientes, demonstrou-se que o índice de acerto da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela iguala-se a 90%⁴ pós-quimioterapia neoadjuvante.

Ainda que se considerem as restrições do presente estudo, obtiveram-se 58,3% de casos nos quais, estando o linfonodo negativo e a axila também negativa, o esvaziamento axilar poderia ter sido evitado. Claro está que, neste estudo, o rigor metodológico deve limitar-se ao plano descritivo, dado o pequeno número de casos analisados. Mesmo assim, é plausível supor que, no futuro, as disseções axilares estariam restritas a número bem menor do que o atual.

O pequeno número de pacientes da presente pesquisa deveu-se à presença de condições clínicas que contra-indicavam o uso do azul patente (duas pacientes), referência de sete pacientes a outro serviço de oncologia para tratamento de neoadjuvância e necessidade de obediência ao critério de inclusão de estágio avançado do câncer de mama. As estatísticas têm demonstrado aumento da incidência de câncer de mama de, aproximadamente, 1% ao ano, com taxa de mortalidade estável há várias décadas, derivada do diagnóstico de tumores em estágio inicial³². As estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (Inca) não contemplam o estágio tumoral ao diagnóstico, mas estudo realizado em 2007, em um centro de referência para diagnóstico e tratamento cirúrgico de câncer de mama, aponta que apenas 23,3% dos casos estavam em estágio avançado³³.

Um dos fatores a que se tem atribuído o sucesso da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela, avaliado pela baixa taxa de recorrência, é a experiência do cirurgião^{10,13,14}.

Esse aspecto técnico foi contemplado porque o estudo foi realizado em um Centro de Referência em Mastologia Oncológica, no qual é atendida grande diversidade de apresentações de câncer de mama por cirurgiões com larga experiência cirúrgica.

Outro aspecto que tem sido enfatizado na literatura recente sobre linfadenectomia sentinela pós-quimioterapia neoadjuvante é a perda de fidedignidade da técnica em presença de câncer de mama inflamatório, que esteve ausente na presente pesquisa³.

Estudo incluindo 836 pacientes com tumores mamários de grau histológico variando de I a III, localizados pelas técnicas de azul patente e radiocolóide com exame histopatológico restrito à coloração por hematoxilina eosina, comprovou que a localização do tumor na mama é fator que pode interferir na taxa de falso-negativos. Os tumores centrais ou no quadrante ínfero-lateral têm essa taxa igual a zero e 5%, respectivamente, enquanto, na associação de quadrantes, o percentual de falso-negativos aumenta para 7,1%²⁹. Na presente pesquisa, 10,7% dos tumores localizava-se nos quadrantes central ou ínfero-lateral, enquanto 39,3% acometiam mais de um quadrante e 21,4%, a mama toda, o que pode ter contribuído para taxa mais alta de falso-negativos.

Em relação à neoadjuvância, a variação no número de ciclos e nos protocolos adotados para as pacientes deveu-se aos fatores em que se fundamenta esse tratamento. Para a escolha do protocolo quimioterápico neoadjuvante, devem ser considerados o risco individual da paciente, o tipo histológico e o tamanho do tumor, a taxa de resposta patológica completa aos antineoplásicos e a toxicidade das drogas empregadas. A taxa de resposta patológica completa à terapia sistêmica neoadjuvante varia de acordo com o regime usado: de 10% a 15% para as antraciclinas para quase 30% com a adição de agentes sem resistência cruzada, como os taxanes³⁴. O número de ciclos quimioterápicos pode variar de 3 a 4 ou ser aumentado até que se obtenha a resposta máxima tumoral. A resposta ao quimioterápico pode ser de difícil avaliação, especialmente quando a redução da massa tumoral for pequena. As vantagens do aumento do número de ciclos até obtenção da resposta máxima são possibilitar boa resposta clínica, obtenção de melhores condições cirúrgicas, maior controle locorregional e maior taxa de sobrevida³⁵.

Quanto à análise histopatológica intra-operatória, embora o *imprint* seja técnica simples, rápida, barata, que evita perda de tecido quando comparada à microtomia de tecido incluído em parafina, tem baixa sensibilidade e requer grande experiência do anatomopatologista. Por outro lado, a congelação oferece maior confiabilidade por melhores condições da análise da arquitetura do linfonodo, mas é um método demorado, mais caro, no qual a perda

de tecido pode acarretar falso-negativos. Tem-se aconselhado o emprego da análise citopatológica com especificidade de 99%³⁶. No presente estudo, as técnicas de *imprint* e congelação não foram empregadas para análise histopatológica dos linfonodos sentinela, mas isso não invalidou a pesquisa, porque todos os linfonodos foram submetidos ao exame anatomopatológico pela técnica de inclusão em parafina e coloração pela hematoxilina-eosina, conforme indicado pelo *College of American Pathologists*³⁷.

A avaliação do linfonodo sentinela por imunohistoquímica, comparada à realizada por hematoxilina eosina, pode aumentar a detecção de positividade de linfonodo sentinela em 7% a 31%³⁸, técnica que não foi empregada na presente pesquisa. Assim, pode-se apenas supor que a taxa de falso-negativos poderia ter sido menor que a verificada entre os casos analisados. No entanto, o emprego da imunohistoquímica é ainda alvo de polêmica. Alguns centros de oncologia internacionais admitem que o uso da coloração por citoqueratina não está indicado para uso rotineiro; outros entendem que deve ser empregado, porque aumenta a sensibilidade da técnica de biópsia do linfonodo sentinela³⁸.

Na presente pesquisa, empregou-se apenas a análise histopatológica com inclusão do tecido de biópsia em parafina, para atender à escassez de recursos financeiros destinados para a assistência à saúde em serviço público, o que viabilizou a histopatologia para todas as pacientes.

A relação entre a histopatologia negativa do linfonodo sentinela e da axila ainda é muito contestada. Os autores dividem-se entre indicar a biópsia antes ou depois da quimioterapia neoadjuvante ou mesmo não realizá-la e proceder ao esvaziamento axilar total, nos casos de estágio avançado, o que espelha o nível de controvérsia que o assunto desperta^{5,22,23,25,26,39,40}. Mesmo assim há tendência mundial de ampliar o uso da técnica da pesquisa do linfonodo sentinela a número maior de mulheres, com o objetivo de reduzir a morbidade do tratamento, sem prejuízo para o tempo livre de doença.

A presente pesquisa não esgota o assunto. Pelo contrário, parece fornecer subsídios para que as pesquisas prossigam no sentido de reduzir a necessidade de esvaziamento ganglionar.

Referências

1. Bowers K, Liu Y, Ghesani N, Kim SH. A level III sentinel lymph node in breast cancer. *World J Sur Oncol*. 2006;4:31.
2. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2006;4:79.
3. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy

- for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:235-42.
4. 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*. 2005;93(5):539-46.
 5. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro A, Ballarin A, Casara A, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *J Cancer Surg*. 2005;31:479-84.
 6. Zavagno G, De Salvo G, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg*. 2008;247(2):207-13.
 7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7:983-90.
 8. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 10-22, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2001;94:2542-7.
 9. Senn HJ, Thurlimann B, Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS. Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the primary therapy of early breast cancer. *Breast*. 2003;12:569-82.
 10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfiels MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7702-20.
 11. Araújo HR, Costa LOBF, Costa HLFF, Neto JEV, Filho ASSF, Colares MCR. Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 2004;14(2):61-6.
 12. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:616-21.
 13. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer*. 2001;92(5):1080-4.
 14. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, 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).
 15. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007;5:1-10.
 16. Carmon M, Olsha O, Schecter P, Raveh D, Reinus C, Hershko DD. The "sentinel chain": a new concept for prediction of axillary node status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97:323-8.
 17. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:261-71.
 18. Schwartz GF. SLNB after neoadjuvant chemotherapy. In: 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Sentinel node biopsy: new boundaries. 2006:39.
 19. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J*. 2002;8(2):97-100.
 20. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3480-6.
 21. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1266-72.
 22. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, Gardner M, Swor GB, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control*. 2004;11(4):231-5.
 23. Tausch CH, Konstantiniuk P, Jorg L, Dubsky P, Deninson U, Haid A, et al. Sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in breast carcinoma – is it safe? *Eur Surg*. 2002;34(5):283.
 24. Nanson KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89(11):2187-94.
 25. Piatto JRM, Barros ACS, Pincerato KM, Vigário AO, Pinotti JA. Acurácia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer inicial da mama tratadas com quimioterapia neoadjuvante. *RBGO*. 2002;24(2):81-4.
 26. Schenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J*. 2003;9(4):282-7.
 27. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2006;191:225-9.
 28. Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, Nishioka A, Kubota K, Ue H, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep*. 2006;15(4):927-31.
 29. Goyal A, Newcombe RG, Chabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99:203-8.
 30. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2007;14(1):10-5.
 31. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1065-71.
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2005:1-94.
 33. Macchetti AH. Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no Sistema Público de Saúde de São Carlos. *Medicina*. 2007;40(3):394-402.
 34. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyl GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608:1-22.
 35. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jatali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther*. 2005;1(1):21-30.
 36. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Kataoka T, Nagano S, Koyama H, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer: technical aspects and controversies. *Breast Cancer*. 2007;14(1):25-30.
 37. Abreu e Lima MCC. Relatório anatomopatológico em carcinoma da mama: fatores morfológicos tradicionais. *Rev Bras Mastol*. 2001;11(3):104-12.
 38. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J*. 2006;12(Suppl 2):S143-51.
 39. Rönkä R, Von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *The Breast*. 2005;14:28-36.
 40. Sacchini V. Sentinel node biopsy in breast cancer. In: 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Sentinel node biopsy: new boundaries. 2006:38.