

Estadiamento Patológico Linfonodal “versus” Níveis de Esvaziamento Axilar no Câncer de Mama

Pathological Lymph Node Staging versus Axillary Dissection Levels in Breast Cancer

Arthur Leopoldo Hoffmann*

Jorge Roberto Rebello**

Heldenerson Foletto***

Estela Eidt**

Marcos Antonio dos Santos Ribeiro***

Giuliano Santos Borges***

Matheus Watthier****

Resumo

No tratamento cirúrgico do câncer de mama, o esvaziamento axilar nível I, II e III é amplamente aceito. Um estudo retrospectivo de 210 pacientes atendidas no ambulatório do Centro de Pesquisas Oncológicas (Núcleo descentralizado de Itajaí), foi realizado para correlacionar o estadiamento patológico linfonodal com os níveis de esvaziamento axilar. O estudo demonstra que os pacientes com envolvimento linfonodal menor ou igual a 3 (pN0 e pN1) apresentam um índice muito baixo de acometimento de nível III. Dessa forma, poderíamos sugerir que nos pacientes em estágios iniciais e em que o cirurgião no trans-operatório não identificasse doença linfonodal grosseira em níveis I e II, seria desnecessário a extensão do procedimento até o terceiro nível.

Palavras-chave

Esvaziamento axilar, câncer de mama, estadiamento patológico

Abstract

In the surgical treatment of breast cancer, the axillary dissection level I, II and III is widely accepted. A retrospective study of 210 patients treated in Oncology Center (Núcleo de Itajaí), was performed to correlate the pathological lymph node staging with the level of axillary dissection. The study shows that patients with lymph node involvement less than or equal to 3 (pN0 and pN1) presented a very low rate of level III involvement. Thus, we suggest that in patients in early stages and where during the surgery not identify gross lymph node disease at levels I and II, would be unnecessary to extend the procedure to the third level.

Key Words

Axillary dissection, breast cancer, pathological staging.

O câncer de mama é uma das neoplasias mais frequentes nos países ocidentais e uma das principais causas de morte entre as mulheres (1,2). É o mais temido pelas mulheres, principalmente,

devido aos efeitos psicológicos, advindo do tratamento, que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem (1). As estatísticas indicam o aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustada por idade nos registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (3). Nos últimos anos tem se

* Acadêmicos de Medicina da UNIVALI (Universidade Vale do Itajaí)

** Mastologista

*** Cancerologista

**** Oncologista clínico

observado um fenômeno em nível mundial, que é o aumento de sua incidência em faixas etárias mais jovens (4).

Estima-se para 2006 cerca de 50.000 novos casos de câncer de mama em todo Brasil. Na região Sul estima-se uma incidência para o ano de 2006 de 9540 casos para cada 100.000 mulheres, sendo previsto no estado de Santa Catarina 1.610 casos, com uma incidência de 53,7 casos para cada 100.000 mulheres (5).

O banco de dados da secretaria de saúde do estado de Santa Catarina demonstra que em 2004 ocorreram 278 óbitos causados pelo câncer de mama.

Nos últimos anos, a mortalidade do câncer de mama tem diminuído, provavelmente como resultado da precocidade no diagnóstico e avanços no tratamento (6).

A etiologia da maioria dos casos de câncer de mama é desconhecida, porém, inúmeros fatores de risco para doença foram estabelecidos (7).

O estadiamento representa grau de disseminação do câncer no momento do diagnóstico. Fazê-lo de forma adequada é premissa importante em estabelecer o prognóstico e direcionar o tratamento (1).

O envolvimento axilar é um dos fatores prognósticos mais significativos no câncer de mama, com correlação direta entre número de linfonodos comprometidos e o risco de recorrência. A *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) divide o estadiamento patológico linfonodal em quatro grupos: sem comprometimento linfonodal (pN0), 1 a 3 (pN1), 4 a 9 (pN2), 10 ou mais linfonodos comprometidos (pN3) (7).

O esvaziamento axilar é um procedimento importante no estadiamento e tratamento no câncer de mama. A dissecação de linfonodos axilares como parte do tratamento cirúrgico para pacientes com câncer de mama está associada com significativa morbidade (8).

Sabe-se que há uma correlação direta entre o tamanho do tumor invasivo e a positividade dos linfonodos axilares. Segundo Silverstein et al., o comprometimento dos linfonodos axilares é de 3% para T1a (lesão invasiva com diâmetro até 0,5 cm), 17% para T1b (entre 0,5 a 1 cm), 32% para T1c (entre 1 cm e 2cm), 44% para T2 (entre 2 e 5 cm) e 60% para T3 (mais de 5 cm) (9).

Estes dados têm levantado a questão de que a dissecação axilar completa rotineira representaria um *over treatment* desnecessário em grande número de pacientes. Especialmente para tumores muito iniciais, a dissecação axilar poderia ser evitada ou, pelo menos, deveria ser restrita à amostragem do nível I mais proximal e pesquisa de linfonodo sentinela (9).

Veronesi e sua equipe em 1987 analisou pacientes com câncer de mama submetidas à mastectomia radical e concluíram que em 98% desses casos, a dissecação do nível I, isoladamente, foi suficiente para informar a presença de linfonodos comprometidos (9).

Em uma experiência de 10 anos, Fischer *et al.*, relatando para o NSABP, observaram que a sobrevida total e livre de doença se correlacionou diretamente com o número de linfonodos positivos. As pacientes com linfonodos axilares negativos tiveram índices de sobrevida de 5 a 10 anos de 78% e 65%, enquanto que aquelas com quatro ou mais linfonodos positivos tiveram índices de sobrevida de 32% e 13%, respectivamente. Similarmente, o número de linfonodos positivos correlacionou-se com a porcentagem de insucessos de tratamento aos 5 e 10 anos.

Boova *et al.* examinaram o conteúdo de 200 peças de mastectomia e dissecação axilar total consecutivas. O número médio de linfonodos recuperados de cada nível foi de 14 no nível I, 11

no nível II e 8 no nível III. Quarenta por cento das pacientes tinham metástases axilares, a metade destas comprometendo apenas o nível I. Curiosamente, sete pacientes (3.5% de todas as pacientes, ou 8.7% das pacientes com metástases nos linfonodos) tiveram linfonodos positivos no nível II e/ou III sem linfonodos positivos no nível I. Estes autores concluíram que as dissecações do nível I podem ser previsores precisos do estado da cadeia axilar inteira, supondo-se que um número adequado de linfonodos tenham sido amostrados. Fisher também sugeriu que a dissecação dos níveis I e II é adequada, na maioria dos casos, para predizer o prognóstico.

Há controvérsia quanto à extensão do nível de esvaziamento axilar (I, II, III). A dissecação nível I e II remove um número satisfatório de linfonodos para a avaliação (no mínimo 6 a 10), podendo reduzir a morbidade do procedimento (10).

No presente trabalho foi analisado a correlação entre o número de linfonodos comprometidos e o envolvimento de dissecação axilar nível III nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo (retrospectivo transversal) foi realizado no ambulatório do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) – Núcleo descentralizado de Itajaí-SC. Foram incluídos no estudo 210 prontuários de pacientes do sexo feminino, atendidos no Ambulatório CEPON – Núcleo descentralizado de Itajaí-SC, com diagnóstico de carcinoma ductal ou lobular invasivo de mama submetidas a mastectomia ou setorectomia com esvaziamento axilar nível I, II e III e descrição no exame anatomopatológico dos níveis de dissecação e número de linfonodos comprometidos. Foram excluídas as pacientes que foram submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante ou que não apresentavam os dados relativos à pesquisa.

Os prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) – Núcleo descentralizado de Itajaí-SC, foram utilizados na pesquisa após autorização da responsável pelo ambulatório do CEPON.

Os autores se responsabilizaram pelos dados confiados através da assinatura do Termo de Compromisso de Utilização dos Dados, assim como o orientador.

A avaliação patológica linfonodal foi realizada por serviços de patologia da região. Foram divididos em quatro grupos: sem comprometimento linfonodal (pN0), 1 a 3 (pN1), 4 a 9 (pN2) e 10 ou mais linfonodos comprometidos (pN3). Quanto à avaliação dos linfonodos axilares foi utilizado a descrição do exame anatomopatológico dos níveis I, II e III de dissecação e número de linfonodos comprometidos. Os dados obtidos foram armazenados através do auxílio do programa Microsoft Excel 2000. Dos cerca de 3000 prontuários revisados, foram utilizados 210 prontuários, por preencherem os requisitos para o estudo. O estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Universidade do Vale do Itajaí, sendo cumprido os termos da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Ao analisar o estadiamento patológico linfonodal pN0 e pN1, dos 152 pacientes, o nível III não se encontrava acometido em 149 (98,03%) e o acometimento do mesmo foi constatado em apenas 3 (1,97%).

Em relação à pN2, dos 35 pacientes, 24 (68,6%) não apresentavam nível III acometido e 11 (31,4%) tinham acometimento.

Dentro do estadiamento pN3 encontravam-se 23 pacientes, destes, 3 (3,05%) não apresentavam nível III acometido,

ocorrendo acometimento nos 20 restantes (96,95%). Resultados demonstrados na tabela 1.

Tabela 1
Correlação entre estadiamento patológico linfonodal (pN) e nível III.

	Nível III não acometido	Nível III acometido	Total
PNO + pN1	149 98,03%	3 1,97%	152
pN2	24 68,6%	11 31,4%	35
pN3	3 3,05%	20 96,95%	23
Total	176	34	210

Realizando uma análise unindo os grupos de pacientes classificados como pN0 e pN1, em 152 pacientes, 149 (98,03%) não apresentavam nível III acometido e 3 (1,97%) tinham acometimento do mesmo.

E da união de pN2 com pN3, dos 58 pacientes, 27 (46,66%) não tinham acometimento de nível III, sendo que o restante, 31 (53,34%) pacientes apresentavam acometimento. Resultados demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2
Correlação entre estadiamento patológico linfonodal (pN) e nível III.

	Nível III não acometido	Nível III acometido	Total
PNO + pN1	149 98,03%	3 1,97%	152
PN2 + pN3	27 46,66%	31 53,34%	58
Total	176	34	210

DISCUSSÃO

O indicador prognóstico mais significativo em pacientes com câncer de mama em estágio inicial é o envolvimento de linfonodos axilares. Além disso, há uma relação direta entre o número de linfonodos axilares envolvidos e o risco de metástases (11, 12). A maioria dos estudos clínicos foi baseada em quatro grupos linfonodais de acordo com os dados da AJCC: sem acometimento linfonodal (pN0), de 1 a 3 linfonodos acometidos (pN1), de 4 a 9 (pN2) e 10 ou mais (pN3). A sobrevida em 5 anos para pacientes com pN0 é de 82,8% comparada com 73% para 1-3 linfonodos positivos, 45,7% para 4-12 linfonodos positivos, e 28,4% para maior ou igual a 13 linfonodos positivos (13). A avaliação do envolvimento axilar classicamente compreende o esvaziamento axilar de nível I, II e III (10). Os linfonodos axilares devem ser estadiados para auxiliar a determinação prognóstica e terapêutica. Estudos demonstram que a dissecação axilar na ausência de envolvimento linfonodal no exame físico é um procedimento necessário. Porém, há controvérsia quanto à extensão do procedimento devido à morbidade em longo prazo (desconforto do braço e edema) associada à dissecação. Dados sugerem que o nível do envolvimento axilar (nível I, II e III) não adiciona informações prognósticas independente do número de linfonodos positivos.

O procedimento pode compreender somente dissecação de nível I e II; deste modo removendo um número satisfatório de linfonodos para avaliação (mínimo de 6 - 10), enquanto reduz-se a morbidade do procedimento. Vários grupos vêm tentando definir uma população de mulheres que a probabilidade de metástase em linfonodos é baixa o suficiente para impedir a biópsia de linfonodo axilar (10).

Há alguns anos a dissecação radical da axila fazia parte do tratamento padrão do câncer da mama operável. Acreditava-se que o câncer da mama tinha um padrão centrífugo de disseminação: iniciava-se na mama, com o tempo poderia alastrar-se progressivamente pelos níveis I, II e III dos linfonodos da axila e depois, finalmente, para a circulação sanguínea. Esta teoria justificava procedimentos radicais que, para obter cura, visavam à retirada cirúrgica, em monobloco, de todas essas áreas (14).

Atualmente, o manejo dos linfonodos axilares nas pacientes com câncer de mama é freqüentemente uma questão polêmica. Há dois problemas principais: o primeiro é relativo à necessidade de dissecação axilar nos casos sem evidência clínica de metástases. Em pacientes com carcinomas pequenos, sem nódulos palpáveis, a probabilidade de encontrar metástases ocultas nos linfonodos axilares está na faixa de 25%, ou seja, em 75% das pacientes a dissecação axilar remove somente tecido linfático normal. A escolha do momento da dissecação não parece modificar o prognóstico, como mostrou um estudo randomizado no qual foi obtida a mesma taxa de sobrevida para pacientes que tiveram dissecação no tempo do tratamento primário e para as que a tiveram no tempo do surgimento clínico de metástases nodulares, se elas ocorrerem. O segundo problema é relativo à extensão da cirurgia. As opções disponíveis são: dissecação axilar total; remoção do primeiro e talvez do segundo nível.

Como já foi mencionado, os linfonodos axilares são os mais expostos ao risco de metástase de um carcinoma de mama. A disseminação começa no primeiro nível e então progride para o segundo e o terceiro. Portanto, se um único linfonodo axilar está envolvido, é quase sempre no primeiro nível, e se o primeiro nível não apresenta envolvimento, então a probabilidade de os demais conterem células cancerosas é ínfima.

Analogamente, se o primeiro nível está atingido, o risco de envolvimento dos níveis mais altos pode ser considerável. Porém, esta probabilidade é variável, dependendo principalmente da extensão da invasão do primeiro nível. Se somente o primeiro nível apresenta metástases, as chances de envolvimento do segundo são baixas, por volta de 12,1%; da mesma maneira, se há mais de 4 nódulos envolvidos no primeiro nível é provável que os demais também tenham sido atingidos (83,9%). Esta informação é importante para aqueles que defendem a remoção apenas do primeiro nível.

Como ordem geral de probabilidades, pode-se dizer que nos casos T1, um terço das pacientes apresenta metástases axilares ocultas ou evidentes; nos casos T2, quase metade das pacientes apresentará envolvimento axilar, e nos casos T3 esta fração vai para aproximadamente dois terços do total. O diagnóstico clínico é bom no caso de nódulos clinicamente positivos, com 20% de falsos positivos, e menos eficiente nos casos de nódulos clinicamente negativos, com quase 30% de falsos negativos.

A prática da linfadectomia axilar, por vezes, se faz acompanhar de complicações inerentes ao ato cirúrgico, podendo ser intra ou pós-operatórias. Dentre aquelas, destacam-se as lesões de vasos e nervos; no que diz respeito às complicações pós-operatórias, a mais comumente observada é o linfedema do membro superior ipsilateral, que apresenta importantes repercussões cosméticas e funcional, sendo diretamente correlacionado com a radicalidade da dissecação axilar (9).

A biópsia de linfonodo sentinela pode ser considerada uma opção se realizada por uma equipe cirúrgica experiente e o paciente for um candidato apropriado para esta biópsia (7).

O grau de esvaziamento cirúrgico dos linfonodos axilares tem sido objeto de controvérsias. No caso de linfonodos clinicamente positivos, a maior parte dos cirurgiões concorda em que eles devem ser removidos, mas o tipo de dissecação cirúrgica sugerida é freqüentemente diferente. No caso dos linfonodos clinicamente negativos, a maior questão é a real necessidade de dissecação, já que no carcinoma precoce de mama as chances de que os linfonodos sejam negativos é alta.

A partir dos nossos dados aparece claramente que a disseminação da doença para a axila segue um padrão regular. Os níveis I e II são atingidos primeiro, e somente quando estão substancialmente afetados é que há o envolvimento do nível III. A correlação entre o número de nódulos envolvidos e a extensão da invasão além do primeiro nível é bastante estreita; quanto maior o número de linfonodos metastáticos, maior a probabilidade de envolvimento dos demais níveis. No total, o terceiro nível estava invadido em 53% de todos os casos positivos com mais de 3 linfonodos.

Houve também uma época em que se dizia que, se não fossem dissecados os três níveis de linfonodos da axila, muitas pacientes poderiam não ter informação correta sobre o envolvimento axilar. Poderia haver a chamada skip metástase, ou seja, comprometimento de linfonodos axilares de níveis mais altos (níveis II ou III), mesmo estando o nível I sem comprometimento. Veronesi publicou resultados de um estudo sobre a distribuição de metástases em linfonodos axilares analisados pelos níveis I, II ou III de invasão. Em 98,4% dos casos a dissecação isolada do nível I informou corretamente a presença de linfonodos axilares comprometidos. A chamada skip metástase é incomum e ocorreu somente em 1,97%. Quando um único linfonodo da axila estava comprometido, ele sempre foi do nível I (15). Outros trabalhos compararam esses dados e hoje, para fins de informação prognóstica, baseada no comprometimento de linfonodos axilares, só a dissecação de níveis I e II é suficiente (14).

A finalidade de estadiamento da dissecação axilar freqüentemente tem sido considerada a principal razão para justificar o procedimento em pacientes com nódulos clinicamente negativos. De fato, quando os linfonodos axilares são negativos no exame clínico, a dissecação imediata não mostrou superioridade, em termos de sobrevida, comparada à dissecação realizada quando do surgimento de metástases clínicas. Portanto, a única justificativa para a dissecação é fornecer informações quanto ao status dos linfonodos axilares. Isto tem levado muitos cirurgiões a reduzir a extensão da dissecação a fim de remover somente o primeiro nível, já que a presença ou ausência de metástases no primeiro nível é um bom prognóstico de envolvimento axilar maior.

A necessidade da dissecação axilar em pacientes com linfonodos negativos foi recentemente questionada nos seguintes aspectos:

(a) no carcinoma de mama precoce, as chances de que os nódulos axilares estejam saudáveis é de 75-80%, e nesses casos a dissecação não tem finalidade, além de ser provavelmente perigosa;

(b) uma dissecação realizada quando do surgimento de metástases não modifica as taxas de sobrevida e evita cirurgias desnecessárias, bem como suas conseqüências desagradáveis, como edema do braço;

(c) nas mulheres pós-menopáusicas, nas quais a indicação de tratamento adjuvante está limitada à hormonioterapia, esta

técnica pode ser aplicada em todas as pacientes, sem necessidade de saber o estado dos linfonodos axilares;

(d) em mulheres na pré-menopausa, a aplicação de quimioterapia adjuvante ou hormonioterapia pode ser adiada para o tempo de evidências clínicas de metástases axilares, e o tempo da aplicação não parece ser muito importante;

(e) alternativamente, indicações prognósticas para os tratamentos adjuvantes podem ser derivadas do tumor primário (taxa de proliferação, ploidia, receptor de estrogênio, invasão linfática peritumoral, etc...) sem necessidade de dissecação axilar.

A partir do nosso estudo, parece que o envolvimento com menos de 4 linfonodos representa um índice fiel da difusão ao terceiro nível. De fato, em nosso estudo, metástases "saltitantes" ("skip" metástases), foram excepcionalmente raras (1,97%), o que demonstra que se os linfonodos do primeiro e segundo níveis não foram atingidos, os demais provavelmente também estarão livres da doença. Na ausência de dados definitivos demonstrando uma melhora na sobrevida para realização de dissecação linfonodal axilar, pacientes que tem tumores com características favoráveis, pacientes em que a seleção de tratamento sistêmico quimioterápico adjuvante é improvável, para os idosos e para pacientes com sérias comorbidades, a realização da dissecação linfonodal axilar extensa pode ser considerada opcional. A dissecação axilar deve ser estendida incluindo nível III apenas se houver comprometimento grosseiro de nível II (7).

CONCLUSÃO

O estudo demonstra que os pacientes com envolvimento linfonodal menor ou igual a 3 (pN0 e pN1) apresentam um índice muito baixo de acometimento de nível III. Em contra partida, quando há envolvimento de maior número de linfonodos o acometimento de nível III atinge um percentual de mais de 50%. Poderíamos sugerir que pacientes nos estágios iniciais que o cirurgião no trans-operatório não identificasse doença linfonodal grosseira em níveis I e II, seria desnecessário a extensão do procedimento até o terceiro nível.

Baseado em nossos achados e respaldados pela literatura atual, poderíamos sugerir que em pacientes nos estágios iniciais que quando o cirurgião no trans-operatório não identificasse doença linfonodal grosseira em nível II, seria desnecessário a extensão do procedimento até o terceiro nível; particularmente em pacientes com comorbidades associadas.

Para maior utilidade prática seria interessante novos estudos, utilizando esta mesma população com análise de outras variáveis como a avaliação clínica do tamanho tumoral, da presença de linfonodos axilares e até mesmo de informações histopatológicas fornecidas pelo exame anátomo-patológico pré-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Gebrim, LH. Lima GR. Fatores prognósticos do câncer de mama. In: Hildoberto C., Lemgruber, I. Tratado de ginecologia – FEBRASGO. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.976-979.
2. BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/INCA/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2005. p. 33-34
3. BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/INCA/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer de mama. Disponível em:

- <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336>.
Acesso em: 10 fev. 2006b.
4. Freitas F, et al.: Rotinas em ginecologia. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2003.
 5. BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/INCA/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer – O que é?. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336>. Acesso em: 10 fev. 2006a.
 6. Mettlin C.: Global breast cancer mortality statistics. CA Cancer Journal Clinic, v.49, p. 138-144, 1999.
 7. NCCN. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK Disponível em: <<http://www.nccn.org/>> Acesso em: 11 fev. 2006.
 8. Purushotham AD, et al.: Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: result from a randomized controlled trial. Journal Clinic Oncology, 2005 (23) 4312-21.
 9. Pinotti JÁ, Barros ACSD: Tratamento cirúrgico do câncer de mama. In: HILDOBERTO, C. de O.; LEMGRUBER, I. Tratado de ginecologia – FEBRASGO. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.1002-1008.
 10. PDQ. PHYSICIAN DATA QUERY Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>> Acesso em: 14 fev. 2006.
 11. Saez RA, McGuire WL, Clark GM: Prognostic factors in breast cancer. Semin Surgery Oncology, 1989 (5) 102-10.
 12. Nemoto T et al.: Breast cancer in the medial half: result of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. Cancer 1983 (51), 1333-38.
 13. Fisher B. et al.: Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update, 1983 (52), 1551-57.
 14. Faria SL, Leme LH, Oliveira Filho JA.: Câncer de mama: Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 1994.
 15. Veronesi U, et al.: Distribution of axillary node metastases by level of invasion. Cancer 1987 (59) 682-87.