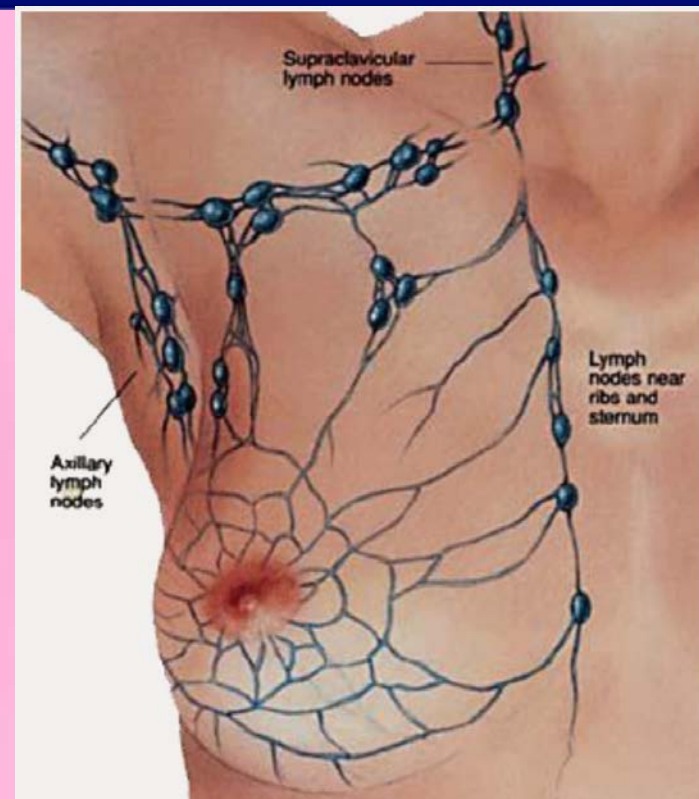




HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

LINFONODO SENTINELA POSITIVO: QUANDO ESVAZIAR?



Dra. Michela Fauth Marczyk

Mastologista do Núcleo Mama do Hospital Moinhos de Vento

Mastologista da Clínica Mammelle

Mastologista da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do RS

XIX Congresso Sul-Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, IV Jornada Sul Brasileira de Mastologia

VELHO PARADIGMA: POR QUE CONHECER O ESTATUS AXILAR?

Informações Prognósticas – como determinante essencial para elegibilidade dos tratamentos adjuvantes e permanece como um componente integral do tratamento local.

Melhora do Controle Local, reduzindo o risco de Recidiva de aproximadamente 20 para 2%.
(NSABP-04 , 1079pctes, 1971-74: Maste radical Ou Maste + RT ou somente Maste)

1894 – William Halsted – Mastectomia ULTRA Radical

Seu argumento era de que se os linfonodos fossem de fato os únicos ninhos para a dispersão das metastases, então a extirpação dos linfonodos deveria ser parte integral de qualquer operação de câncer.

Era justificado pelo excelente controle regional e potencial impacto na sobrevida global

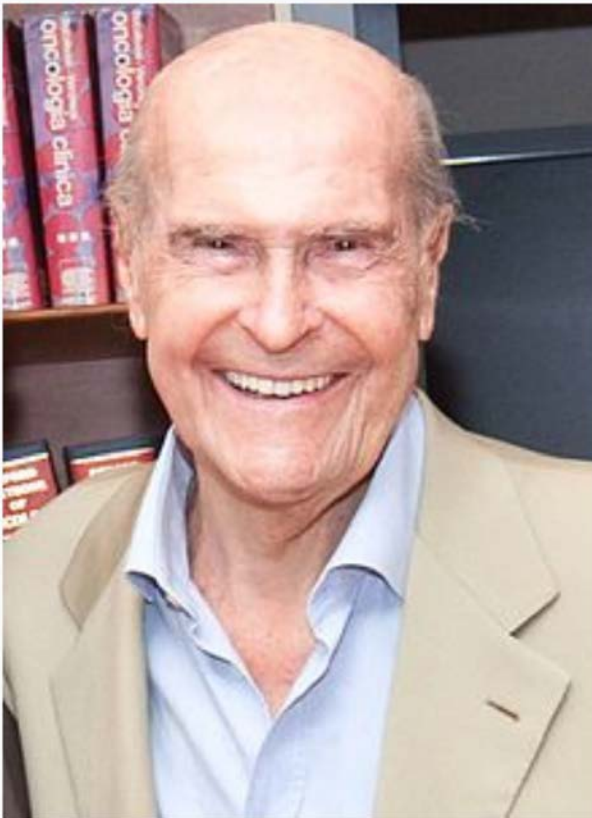


- dor axilar – 39%
- parestesia no lado operado – 68%
- restrição do movimento do ombro – 21%
- insatisfação com a aparência da cicatriz – 15%
- linfedema – 75%

→ O impacto adverso na qualidade de vida, associado a melhoria na terapia Adjuvante sistêmica, RT e QT, nos levou a um esforço em reduzir a extensão da cirurgia axilar e até mesmo a evitá-la sem comprometer a segurança da paciente.

BLS: PADRÃO DE TRATAMENTO AXILAR

Umberto Veronesi



Em 2003 publicou o primeiro estudo randomizado que avaliou os desfechos oncológicos:

532 mulheres: BLS e EA vs BLS apenas

Taxa de identificação LS 91,2%

TFN 4,6%

Sem diferença estatística na taxa de mortalidade

NSABP –B32 Krag et al., 2007

- Maior trial de BLS, randomizou 5.611 mulheres
 - 1999 a 2004 : BLS + EA vs BLS (EA somente se BLS +)
 - LS 97,2%
 - TFN 9,8%
 - SG e SLD semelhantes
 - Não aumentou o risco de recorrência
- **ASCO e NCCN estabeleceram a biópsia do linfonodo sentinela como a técnica preconizada nas pacientes com axila clinicamente negativa, e o EA foi recomendado somente quando identificado metástase no linfonodo sentinela**

SITUAÇÕES EM PODE SER DISPENSADA A CIRURGIA AXILAR

- pacientes com TUs favoráveis, quando o risco de acometimento axilar é menor que a TFN (7 a 9%):
 - CDIS (LN + <2%), exceto quando indicada mastectomia, alterações palpáveis ou lesões extensas com alto grau
 - T1N0: TU até 0,5cm (pT1a) e subtipos especiais com até 1,0cm (pT1a-b) - tubular, mucinoso, medular e cribiforme
- pacientes para as quais essa informação não afetará na decisão do tratamento adjuvante sistêmico ou radioterápico
- Idosas (estudos randomizaram pacientes idosas e não observaram diferenças prognósticas: Martelli et al. 2012 e IBCSG 2006)
- Comorbidades



Contents lists available at ScienceDirect

Current Problems in Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cpsurg

Surgical management of the axilla in early breast cancer



Ismail Jatoi, MD, PhD, FACS^{a,*}, John R. Benson, MA, DM (Oxon), MD (Cantab), FRCS (Eng), FRCS (Ed)^b

Historical background

From antiquity until the late 19th century, the management of breast cancer was largely predicated upon the “humoral theory” proposed by Galen (129–210 AD).¹ Galen had suggested that breast cancer was a systemic disease, and he promulgated the humoral theory to account for its pathogenesis.² Breast cancer was attributed to an excess of “black bile,” and the tumor itself regarded as a coagulum of black bile. However, Galen strongly advocated surgery for the treatment of breast cancer, and urged surgeons to “excise a pathologic tumor in a circle in the region where it borders on the healing tissue.”³ Although surgical extirpation of breast cancer was common during this era, many of Galen’s disciples would often resort to nonsurgical treatments, such as special diets, purgation, venesection, and leaching. These alternatives to surgery were believed to be effective in getting rid of excess bile, and were often considered acceptable options for breast cancer treatment.

In 1757, the French surgeon LeDran challenged Galen’s humoral hypothesis, and proposed that breast cancer was a localized disease process that spread via the lymphatics to distant sites.⁴ LeDran was one of the first surgeons to suggest that lymph node dissections should become an integral part of the surgical treatment of breast cancer. However, Galen’s humoral theory was still very popular throughout Europe in the 18th century, and LeDran’s hypothesis and his proposed treatment strategy were not readily accepted.

It was not until the late 19th century that breast cancer surgery became closely intertwined with axillary lymph node surgery. In 1866, Rudolph Virchow,⁵ a German pathologist, published his textbook “Cellular Pathology,” in which he reported the results of his autopsy studies. Virchow observed that women who died of metastatic breast cancer generally harbored metastasis in the axillary nodes at the time of death. He postulated that the axillary lymph nodes served as the nidus

From the ^aDepartment of Surgery, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX; and ^bCambridge Breast Unit, Addenbrooke’s Hospital, Cambridge and Faculty of Medical Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK

*Address reprint requests to Ismail Jatoi, MD, PhD, FACS, Dale H. Dorn Chair in Surgery, Division of Surgical Oncology and Endocrine Surgery, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX 78229.

E-mail address: jatoi@uthscsa.edu (I. Jatoi).

DESESCALADA

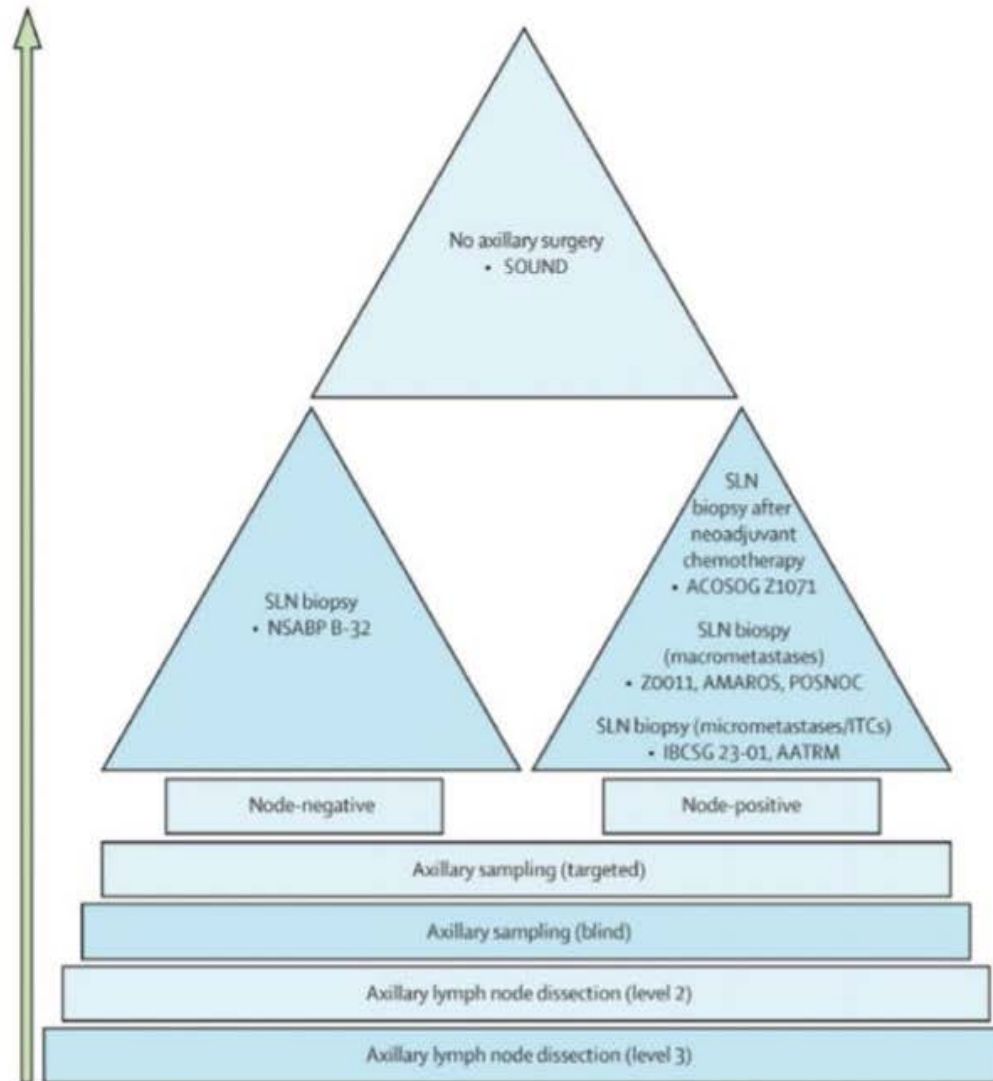


Fig. 3. Schematic of progressive de-escalation of axillary surgery (Adapted with permission from Jatoi and colleagues.³²) AMARO, Safer mapping of the axilla radiotherapy or surgery; after mapping of the axilla radiotherapy or surgery; SOUND, sentinel node vs observation after axillary ultra-sound; IBCSG, International Breast Cancer Study Group; AATRM, SLN, sentinel lymph node; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ACOSOG, American College of Surgeons Oncology Group POSNOC. (Color version of the figure available online.)

AXILA CLINICAMENTE NEGATIVA E COM LS + QUANDO EVITAR A CIRURGIA AXILAR?

Nível 1 de evidência:

ACOSOG Z-11: American College of Surgeons Group, Giuliano 2010,2016

IBCSG 23-01: International Breast Cancer Study Group, Galimbert 2013

AMAROS: After Mapping of the Axila: Radioterapy or Surgery, Donker et al 2014

OTOASOR: Optimal Treatment of The Axilla – Surgery or Radioterapy, ECCO 2017/EJSO 2017

Z0011 Study Design Schema

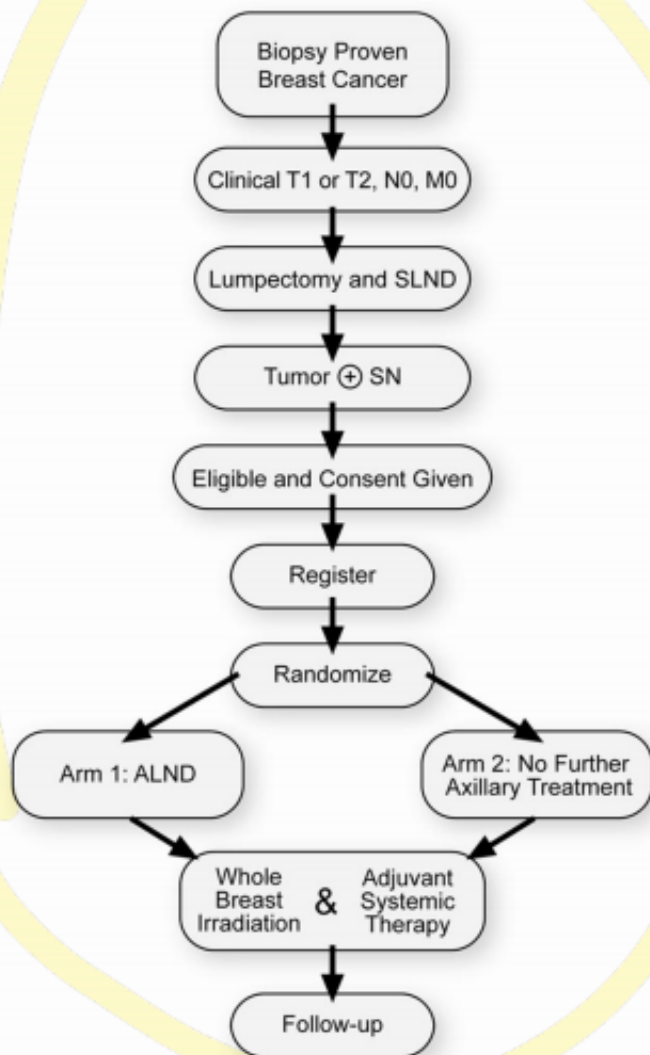


FIGURE 1. Study design showing randomization process.

Objetivo principal do estudo foi determinar o efeito do esvaziamento axilar na sobrevida global em pacientes com LS+, tratados com CC, radioterapia mamária e terapia sistêmica.

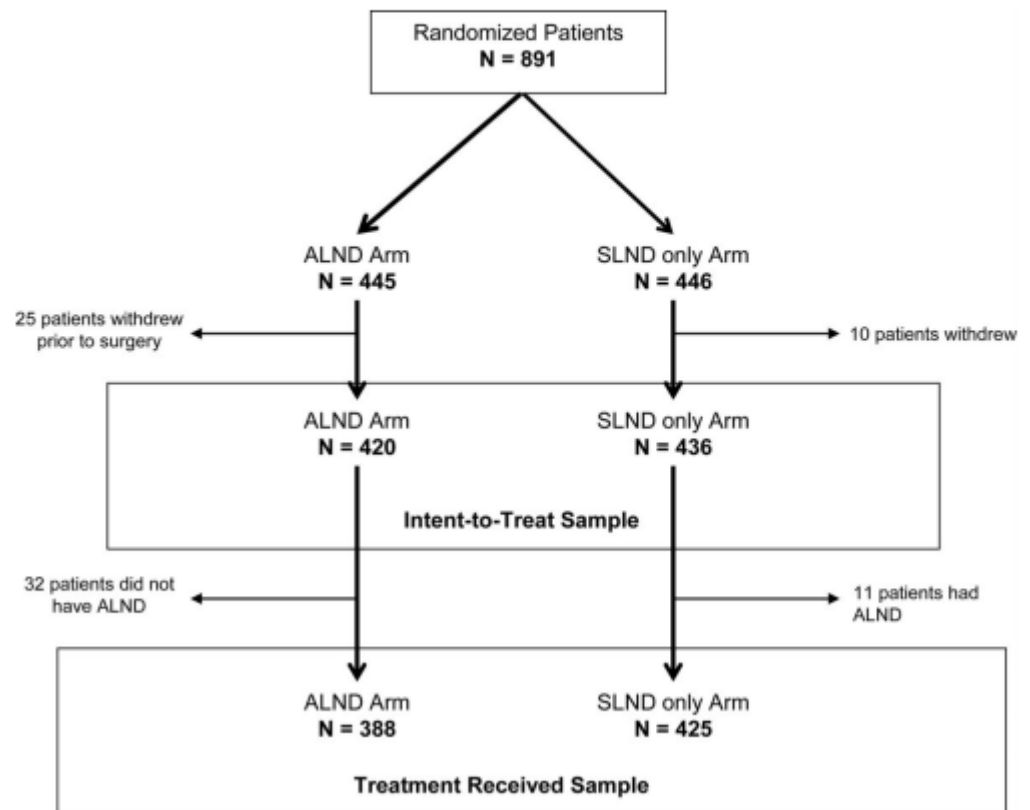
T1 ou T2, axila clinicamente neg
LS positivo (H&E)
RT tangencial planejada em toda a mama (third-field radiation was prohibited)

Randomizadas: 445 pacientes EA e 446 apenas BLS.

Maio 1999 a Dez 2004

→ Foram excluídas do estudo pacientes com 3 ou mais LS +, tratamento neoadjuvante e pacientes submetidas à mastectomia

FIGURE 2. Definition of the study sample depicting total number of randomized patients, number of patients in intent-to-treat sample, and number of patients in treatment received sample.



Média de LN removidos:
17 no EA
2 na BLS

Giuliano et al

Annals of Surgery • Volume 252, Number 3, September 2010

TABLE 2. Number and Extent of Disease of Lymph Nodes by Treatment Arm for the Intent-to-Treat and the Treatment Received Samples

	Intent-to-Treat Sample			Treatment Received Sample		
	ALND (N = 420)	SLND Only (N = 436)	P	ALND (N = 388)	SLND Only (N = 425)	P
Total no. nodes removed						
Median	17	2	<0.001	17	2	<0.001
IQR*	13, 22	1, 4		13, 22	1, 3	
Positive nodes, no.(%)						
0	4 (1.2)	29 (7.0)	<0.001	3 (0.88)	28 (6.9)	<0.001
1	199 (58.0)	295 (71.1)		198 (58.1)	290 (71.8)	
2	68 (19.8)	76 (18.3)		68 (19.9)	74 (18.3)	
>3	72 (21.0)	15 (3.6)		72 (21.1)	12 (3.0)	
Unknown	77	21		47	21	
Size of SN metastasis, no. (%)						
Micro	137 (37.5)	164 (44.8)	0.05	120 (35.4)	160 (44.6)	0.02
Macro	228 (62.5)	202 (55.2)		219 (64.6)	199 (55.4)	
Unknown	55	70		49	66	

*IQR is the interquartile range, which is the 25th percentile, 75th percentile.

ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection; SN, sentinel node.

No grupo EA, 27,3% tinham metástases adicionais nos LN ressecados, e 10% das pacientes com diagnóstico de micrometástase apresentavam macrometástase nos demais linfonodos.

Micrometástase foi identificada em 37,5% das pacientes do grupo EA e 44,8% do grupo BLS ($p=0,05$). No total 46% dos LN + eram micrometástase.

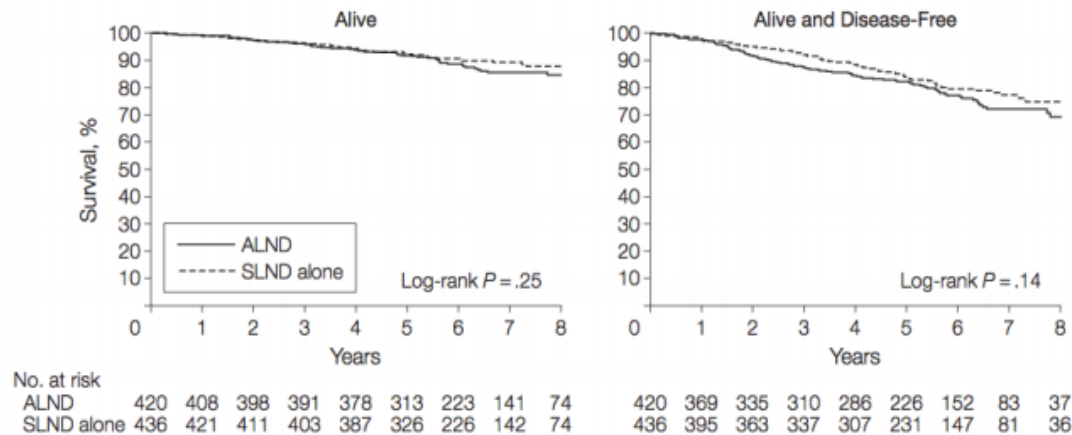
Muitas pacientes podem ter recebido RT “high tangents”(50%).

- Terapia sistêmica: 96% das pacientes do grupo EA e 97% do grupo BLS. Não houve diferença entre os grupos em relação à terapia hormonal, à quimioterapia ou ambas.
- SG em 5 anos foi de 92,5% com a BLS e 91,8% com o EA, $p=0,25$.
- SLD em 5 anos foi de 83,9% com a BLS e 82,2% com o EA, $p=0,14$.
- RL em 5 anos foi 1,6% no grupo BLS e 3,1% no grupo EA ($p=0,11$), não revelando diferença na recidiva entre os dois grupos.
- BLS apresentou menor morbidade cirúrgica, na ordem de 25%, contra 70% no EA, e o linfedema foi a principal complicação, ocorrendo em 5 e 13% (BLS vs EA)

ACOSOG Z0011 após 6.3 anos de follow-up

Survival:

Figure 2. Survival of the ALND Group Compared With SLND-Alone Group



ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

Regional control:

Conclusions: Despite the potential for residual axillary disease after SLND, SLND without ALND can offer excellent regional control and may be reasonable management for selected patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy and adjuvant systemic therapy.

Giuliano, JAMA 2011 Feb 9; 305(6); Giuliano, Ann Surg 2010; 252: 426-433;

NKI-AVL



BLS sem tratamento adicional comparada com o EA não resultou estatisticamente em inferioridade na sobrevida global e na sobrevida livre de doença

ACOSOG Z0011 após média de 9,25 anos de follow up

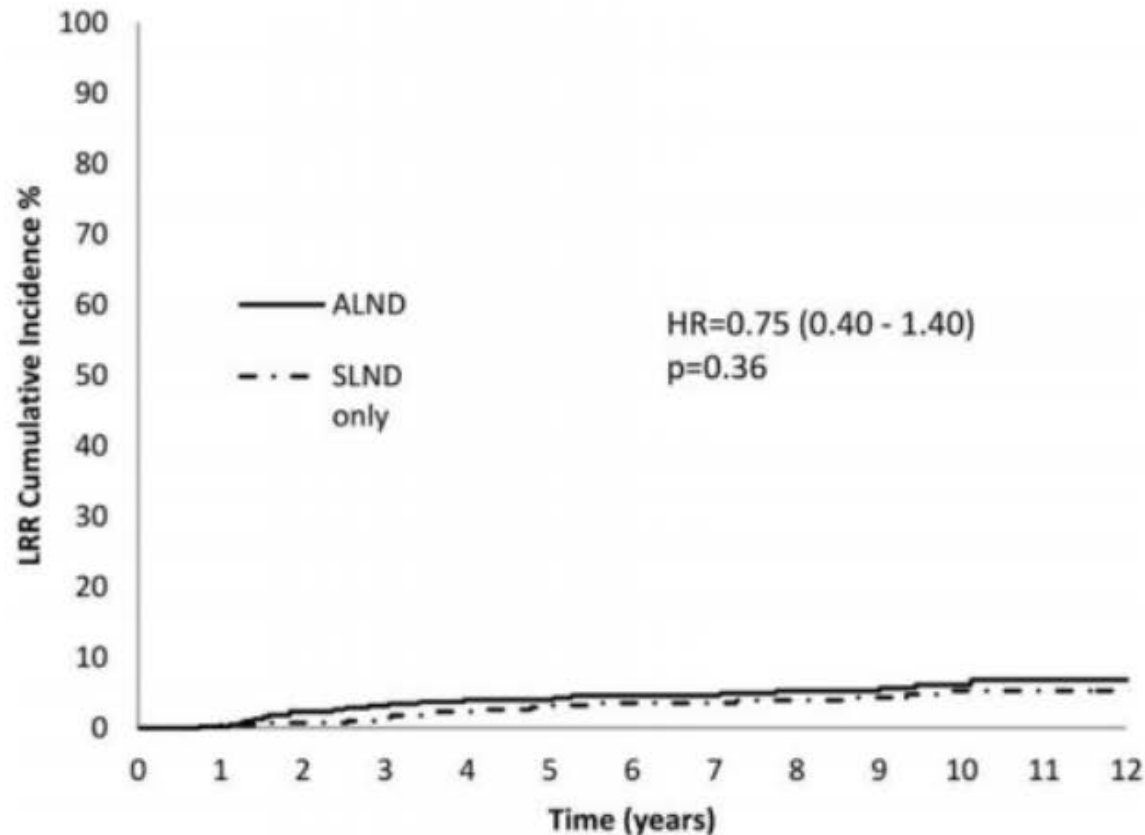


FIGURE 2. Cumulative incidence of locoregional recurrence by treatment arm.

Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis The ACOSOG Z0011 (Alliance)

- **Overall Survival** At a median follow-up of 9.3 years, 10-year overall survival was 86.3% in the SLND-alone group vs 83.6% in the ALND group (HR = 0.85, 1-sided 95% confidence interval [CI] = 0–1.16; noninferiority $P = .02$). Ten-year disease-free survival was 80.2% vs 78.2% (HR = 0.85, 95% CI = 0.62–1.17, $P = .32$). Between year 5 and year 10, regional recurrence occurred in one patient in the SLND-alone group vs none in the ALND group. Ten-year locoregional relapse-free survival was 83.0% vs 81.2% (HR = 0.87, $P = .41$)
- Conclusões e Relevância: Pacientes T1-2, N0, com até 2 LNS +, 10 anos de sobrevida para pacientes tratadas com BLS apenas e sem envolvimento extracapsular, não foi inferior a sobrevida global para aquelas tratadas com dissecação axilar. Taxa de recidiva axilar na BLS + RT foi de 1,5% e não teve diferença significativa para o braço do EA 0,5% ($P=0.28$)
- Portanto não se recomenda o EA para essas pacientes (tratadas com CC + RT + Adjuvância Sistêmica).

IBCSG 23-01 (Micrometástase)

Galimberti V. et al., 2013.

- TU <5cm e LNS com micro <2mm foram randomizadas para EA vs Observação.
- Incluídas 934 pacientes, 67 % T2, CC 75% casos, RE+ 85%, RP+ 75% e meta linfonodal < 1mm 67%.
- Seguimento mediano de 49 meses, SLD em 5 anos com EA 87,3% e sem EA 88,4%.
- A conservação da axila não impactou o prognóstico e as recidivas axilares não foram significativas.
- Pctes com CC + RT e LN + microscopicamente NÃO necessitam de EA. O estudo sugere que o prognóstico das pacientes com microm é similar aquelas com LS negativo.

Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial

By the EORTC Breast Cancer Group and
Radiation Oncology Group

In collaboration with the Dutch BOOG Group
and ALMANAC Trialists' Group

Fev de 2001 a abril de 2010, 34 Centros de 9 países da Europa
(Lancet Oncol 15:1303, 2014)

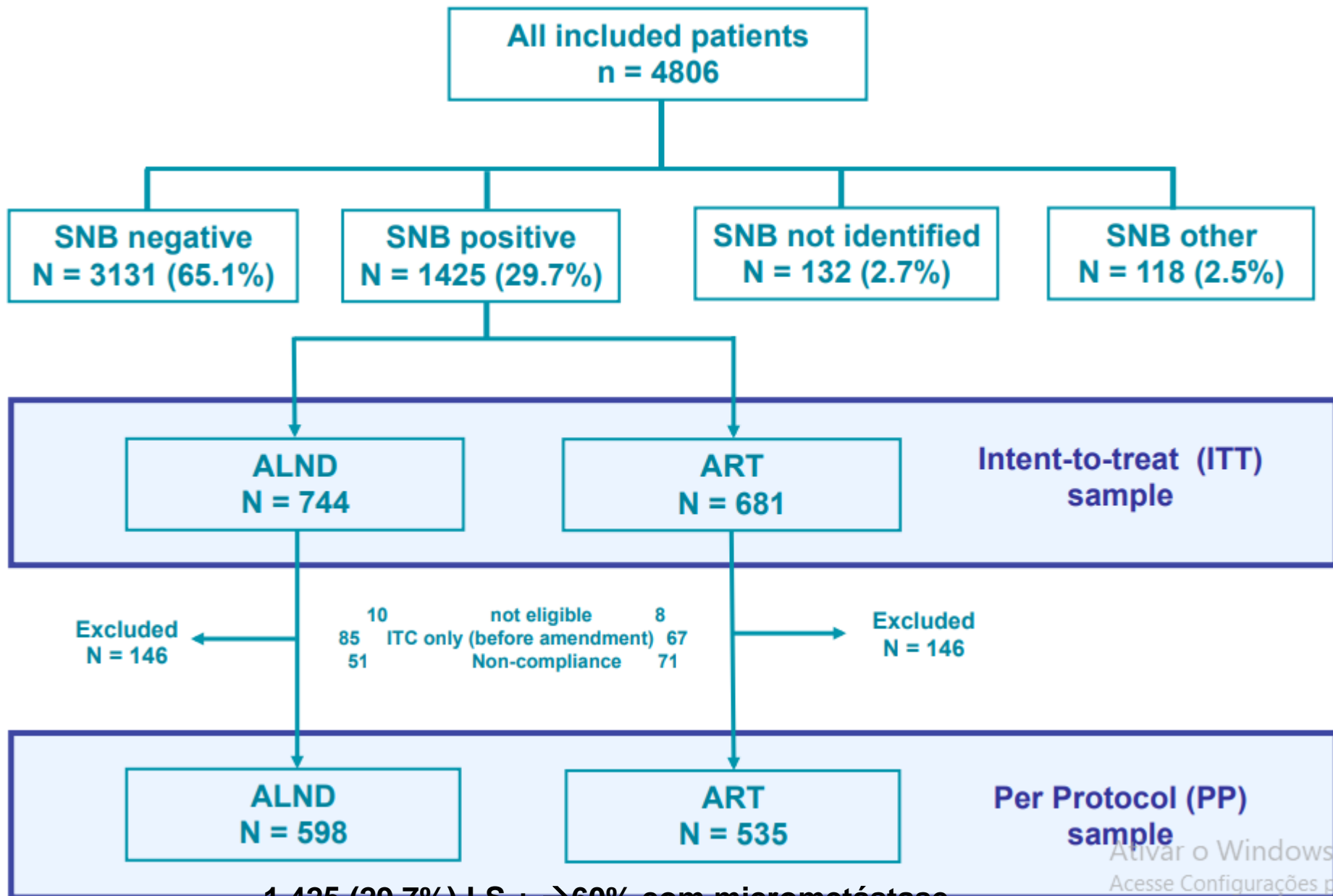
Eligibility Criteria

Inclusion

- Invasive breast cancer 0.5-5 cm
- Clinically N0
- BCT or mastectomy
- Any age
- Informed consent

Exclusion

- Multicentric disease
- Neoadjuvant systemic treatment
- Previous axillary treatment
- Prior malignancy

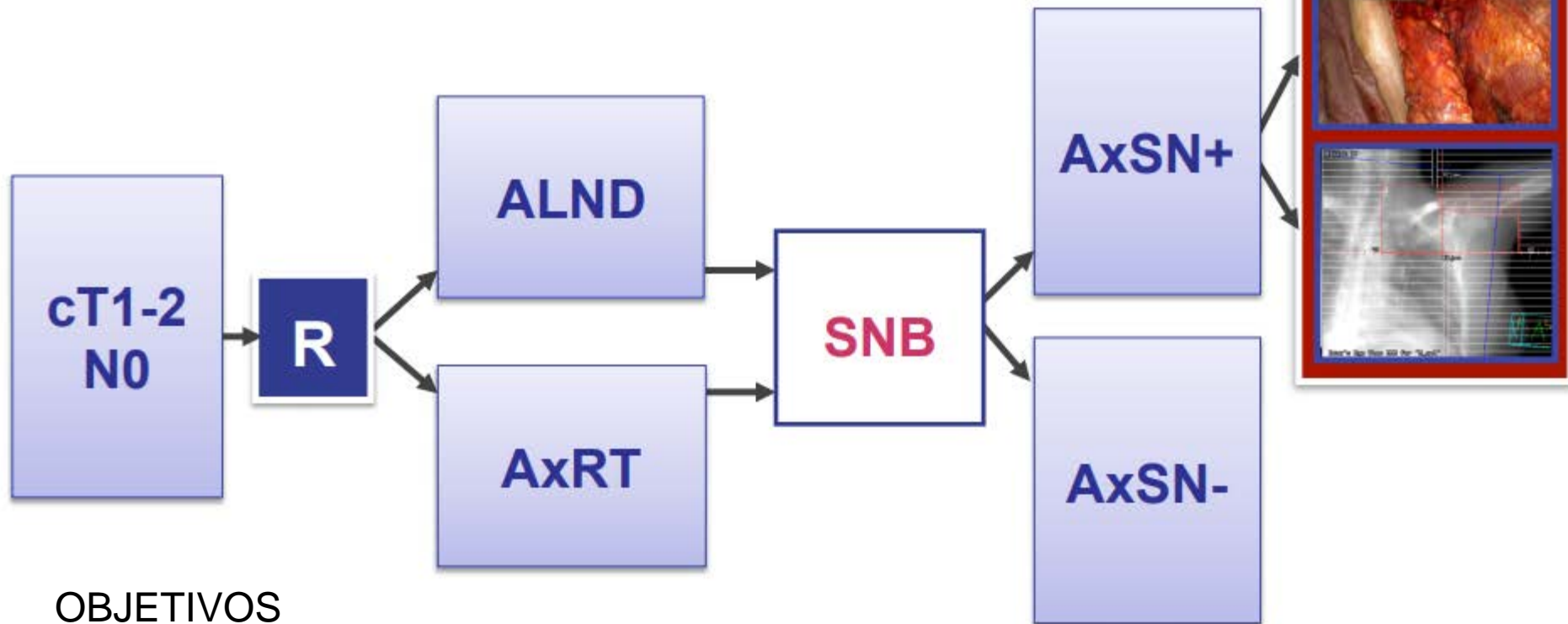


1.425 (29,7%) LS + → 60% com micrometástase.

Randomizadas para EA: 744 vs RT axilar: 681

Daquelas submetidas a EA 32,9% tinham outros LN +.

Trial design



OBJETIVOS

Primário: demonstrar a não-inferioridade na taxa de recorrência axilar

Secundários: comparar sobrevida global e sobrevida livre de doença, comparar linfedema, mobilidade do ombro e qualidade de vida

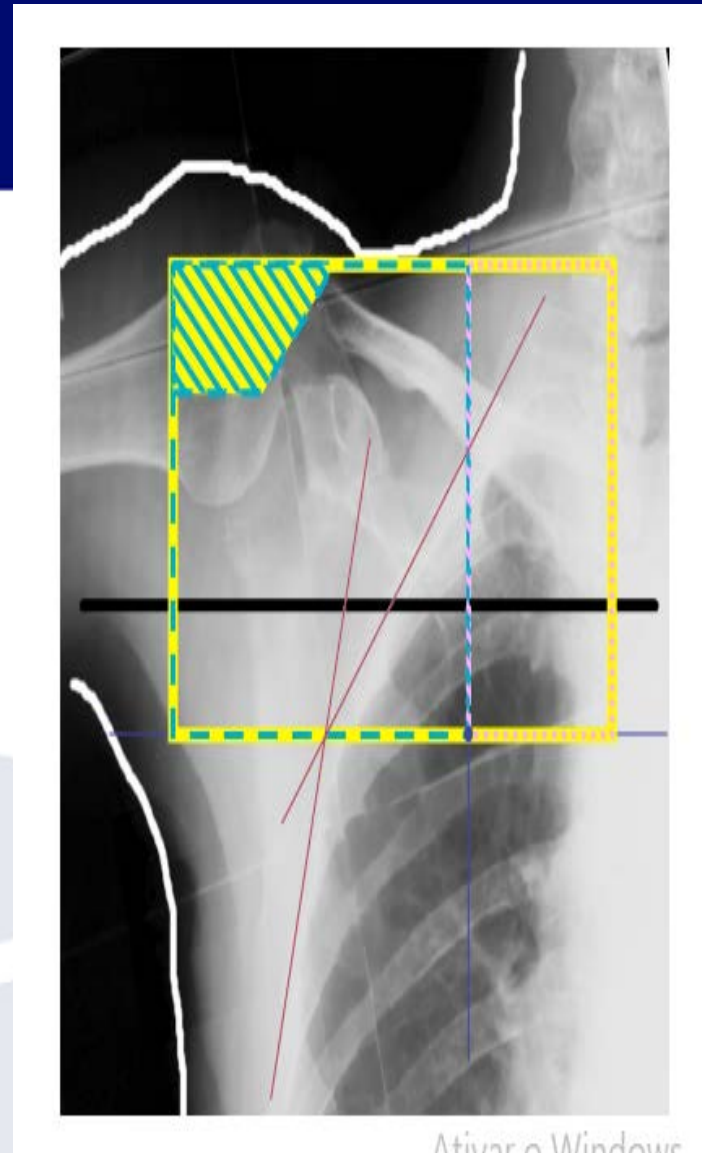
AMAROS

RT Axilar

- Tempo:
Iniciar < 12 semanas
Após a BLS
- Extensão:
Níveis I, II e II + subc. Médio
- Dose: 25 x 2Gy

EA

- Tempo: o mesmo
- Extensão: Nível I e II (III opcional)
- Radioterapia Axilar adicional: 4 ou mais LNF +
Hurkmans et al, Radiother Oncol 2003





Baseline clinical

	ALND (744 pts)	ART (681 pts)
Median age (Q1-Q3)	56 (48 - 64)	55 (48 - 63)
Menopausal stage		
pre-menopausal	38.1 %	42.5 %
post-menopausal	57.7 %	54.5 %
Median tumor size (Q1-Q3)	17 mm (13 - 22)	18 mm (13 - 23)
Grade		
1	24.1 %	22.6 %
2	47.8 %	45.7 %
3	25.8 %	29.4 %
Pre-operative ultrasound axilla	59.2 %	61.5 %

SN results

	ALND (744 pts)	AxRT (681 pts)
Median number of SN removed (Q1-Q3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Size of metastases in SN		
macrometastases	59.4 %	61.5 %
micrometastases	28.9 %	28.6 %
ITC	11.7 %	9.8 %

ALND results

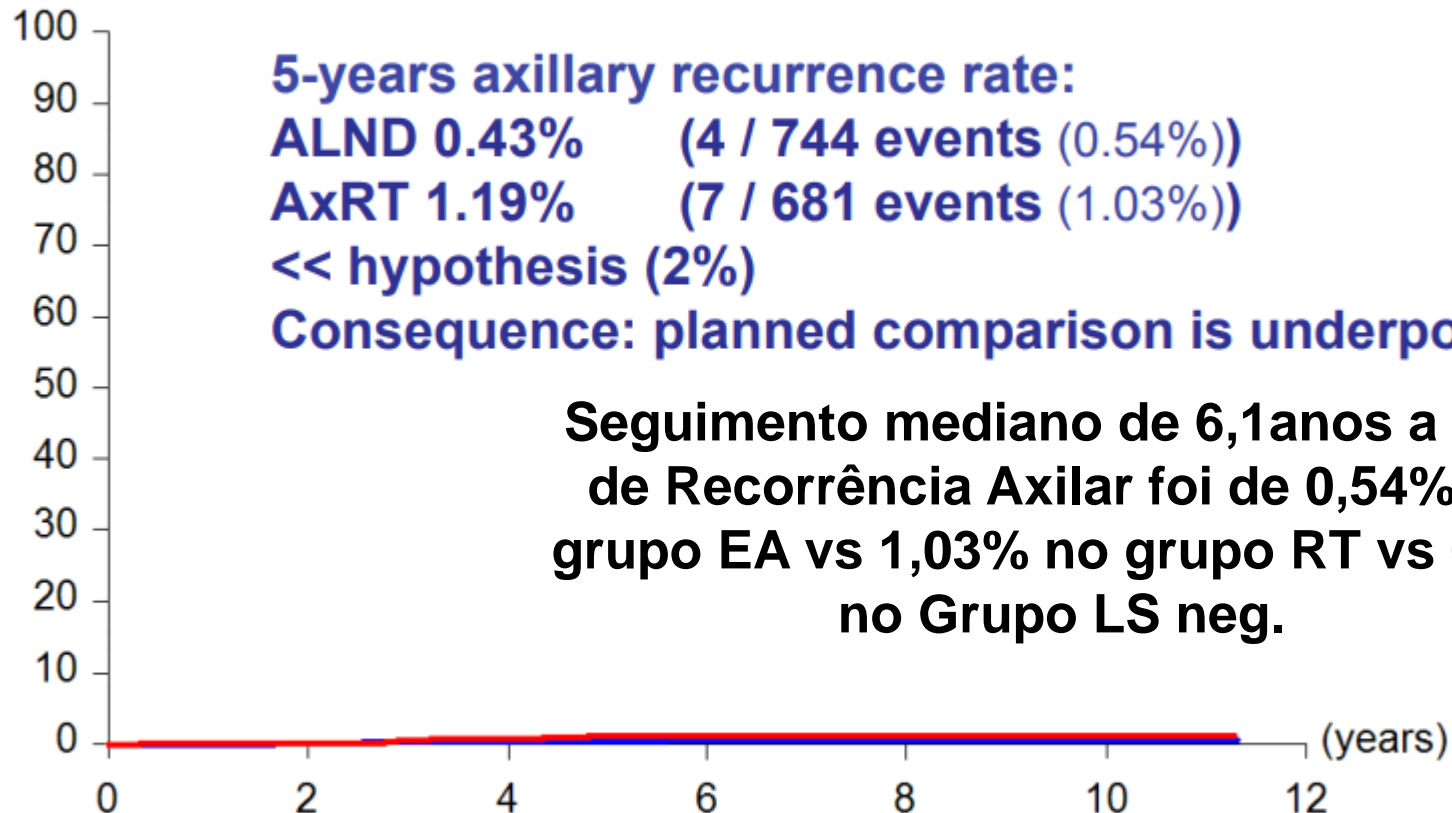
	ALND (744 pts)
Median number of all nodes removed (Q1-Q3)	15 (12-20)
Number of additional positive nodes (besides SN)	
0	67.1 %
1-3	25.0 %
≥ 4	7.8 %

Straver et al, Ann Surg Oncol 2010

Ativar o Windows
Acesse Configurações para



Axillary recurrence rate



O	N	Number of patients at risk :					
4	744	707	550	349	156	38	
7	681	659	503	314	151	29	

ALND
 AxRT

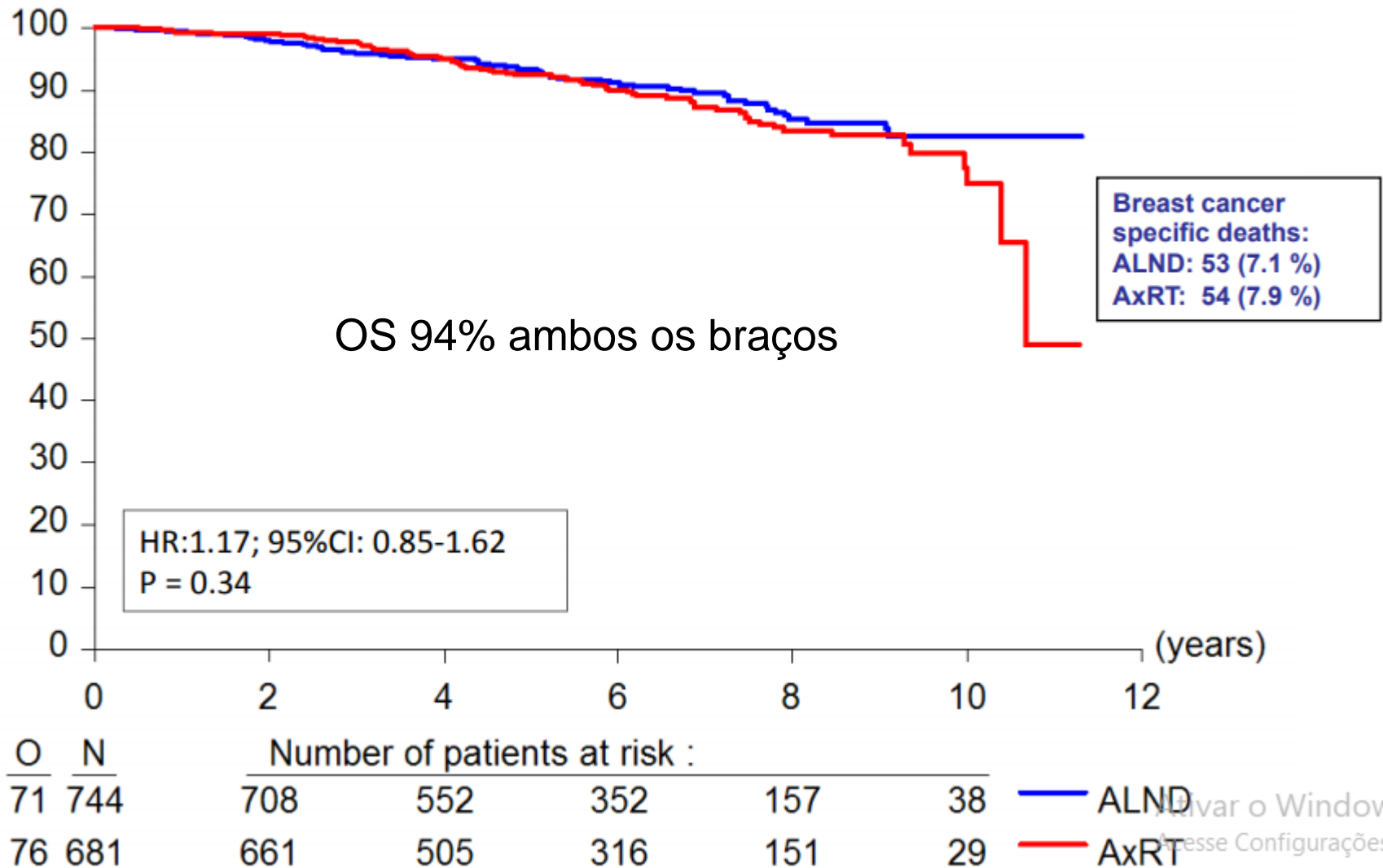
Ativar o Window

Acesse Configuraçõe

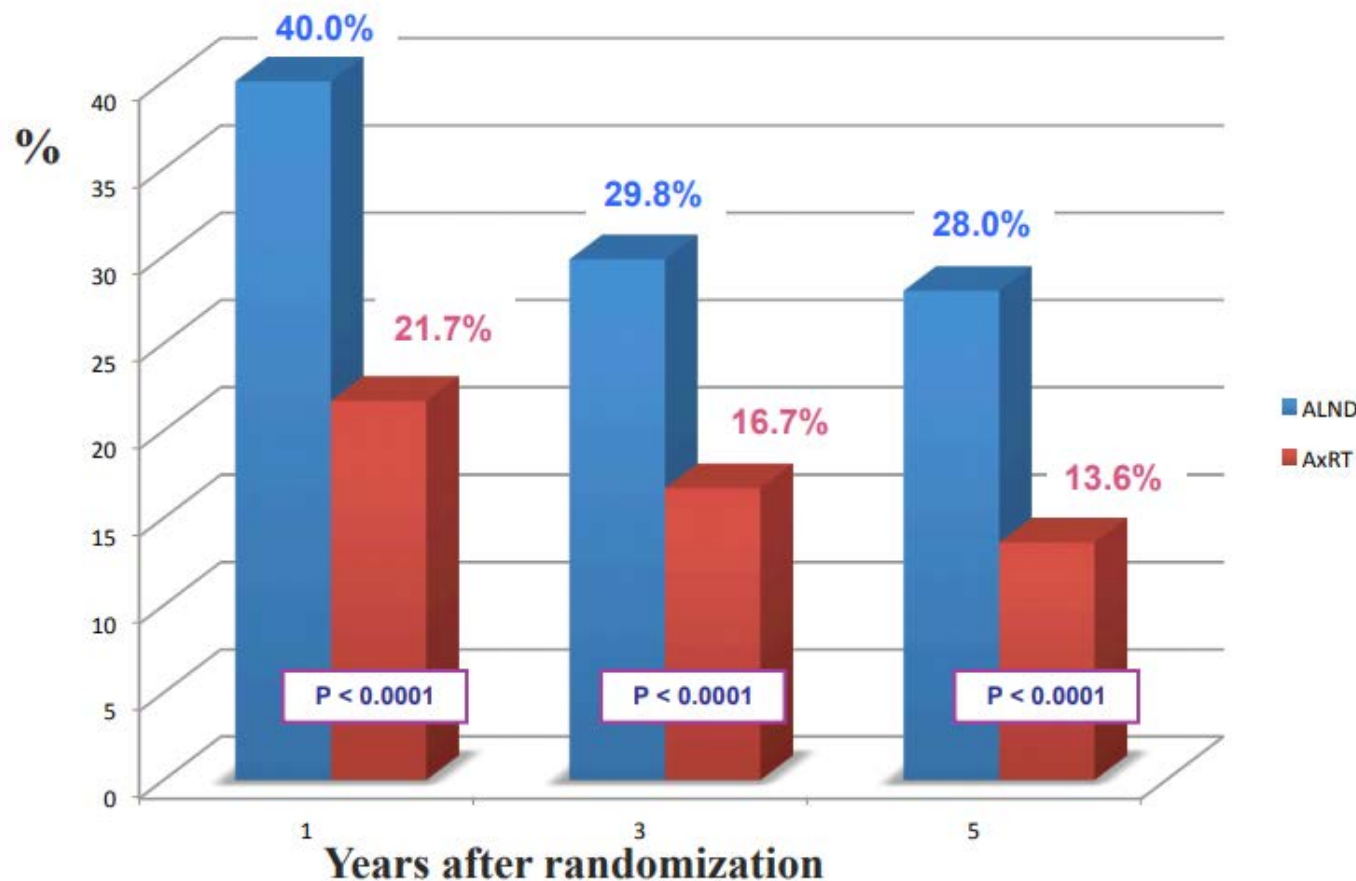




Overall survival



Lymphedema: clinical observation and/or treatment



Sem diferença estatisticamente significativa para recorrência, SLD ou SG, mas a taxa de LINFEDEMA foi maior no grupo EA 28x14%.

- EA e RT axilar fornecem excelente e comparável controle locorregional em pacientes com Linfonodo Sentinela +
- Há significativamente menos linfedema após RT axilar
- RT Axilar pode ser considerada uma alternativa de tratamento para pacientes selecionadas com Linfonodo Sentinela com metástase

OTOASOR trial: Optimal Treatment of the Axilla – Surgery or Radioterapy

Estudo de não-inferioridade, único centro, de 2002 a 2009, Dr. Savolt et al

2.106 pacientes, 75anos ou menos, com expectativa de vida >5 anos

Tumores de 3cm ou menos, em 33 LS não foi identificado

2.073 BLS → 1.054 EA	BLS +	→ 244 EA
→ 1.052 RT axilar (50Gy)	(25,4%)	→ 230 RT

Follow-up 8 anos, Recidiva Axilar: 2% nas pctes EA vs 1,7% RT (p=1.00)

Sobrevida Global: 77,9% EA vs 84,8% RT (P=0.060)

Sobrevida Livre Doença: 72,1% EA vs 77,4%RT (P=0.51)

Linfonodos no Câncer de Mama

Onde estamos?

Não necessita tratamento axilar:

- LS negativo
 - LS com células tumorais isoladas (não maiores que 0,2mm)
 - LS com micrometástase ($>0,2$ e < 2 mm) se tratamento sistêmico adjuvante está planejado
 - LS com Macrometástase (critérios Z0011)
- Tendência ao tratamento local mais conservador é possível devido a indicação mais ampla do tratamento sistêmico e das terapias-alvo, baseados na biologia molecular do tumor.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

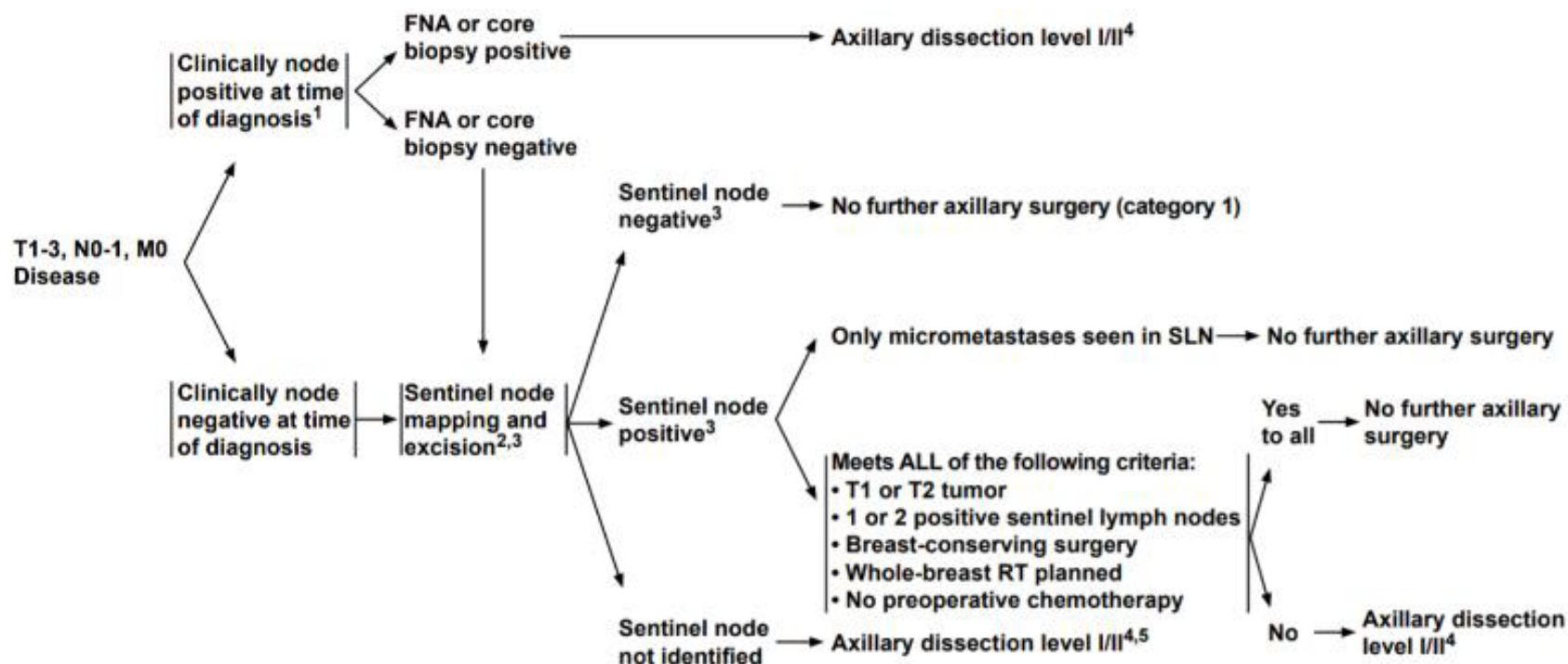
NCCN Guidelines Version 1.2018

Invasive Breast Cancer

NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SURGICAL AXILLARY STAGING - T1-3, N0-1, M0 DISEASE



¹Consider pathologic confirmation of malignancy in clinically positive nodes using ultrasound-guided FNA or core biopsy in determining if a patient needs axillary lymph node dissection.

²Sentinel lymph node mapping injections may be peritumoral, subareolar, or subdermal.

³Sentinel node involvement is defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin (H&E) staining. Cytokeratin immunohistochemistry (IHC) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is not recommended in clinical decision-making.

⁴[See Axillary Lymph Node Staging \(BINV-E\).](#)

⁵For patients with clinically negative axilla who are undergoing mastectomy and for whom radiation therapy is planned, axillary radiation may replace axillary dissection level I/II for regional control of disease.

A injeção de mapeamento do LS pode ser peritumoral, subareolar ou subdérmica.

O envolvimento do LS é definido pela técnica de Hematoxilina e Eosina, não sendo recomendado IHC de rotina.

Micrometástases: aprox 200 céls, maiores que 0,2mm, mas menores que 2,0mm



Surgery of the Axilla

13. In patients with macro-metastases in 1-2 sentinel nodes, completion of axillary dissection can safely be *omitted* following:

Mastectomy (no radiotherapy to lymph nodes planned)

- (1) Yes
- (2) No **86%**
- (3) Abstain

Surgery of the Axilla

14. In patients with macro-metastases in 1-2 sentinel nodes, completion of axillary dissection can safely be *omitted* following:

Mastectomy (radiotherapy to lymph nodes planned)

- (1) Yes **84%**
- (2) No
- (3) Abstain



Surgery of the Axilla

16. In patients with macro-metastases in 1-2 sentinel nodes, completion of axillary dissection can safely be **omitted** following:

Conservative resection with radiotherapy using high tangents

(1) Yes **77%**

(2) No

(3) Abstain

A implantação dessa prática cirúrgica beneficia milhares de mulheres com diminuição da morbidade do EA e melhoria da qualidade de vida, sem diminuição na sobrevida.

POSNOC - Positive Sentinel Node: Observation vs Clearance

Trial multicêntrico (UK, Australia, Nova Zelândia), não-inferioridade, seguimento por 5 anos

Pacientes almejadas: 1.900 (início recrutamento em 2014 e final 2021)

CA de mama uni ou multifocal com 5 cm ou menos

CC ou Mastectomia

Macrometástase em 1 ou 2 linfonodos

Randomizadas para Terapia Adjuvante Sistêmica isolada vs TAS + EA vs TAS + RT

Objetivo Primário será analisar a Recorrência Axilar

SOUND – Sentinel Node vs Observation After Ultra-souND (European Institute of Oncology of Milan), Gentilino and colleagues

Estudo multicêntrico de não inferioridade, com intenção de randomizar 1.500 pctes axila clinicamente negativa (confirmado por US ou com PAAF negativa) de qualquer idade com tumores < ou iguais a 2 cm e cirurgia conservadora. Serão randomizadas para BLS (com EA se este for positivo) vs nenhuma abordagem axilar.

INSEMA trial alemão – Intergroup-Sentinel-Mamma, BLS + se 1 -3 serão randomizadas para observação ou EA. Aquelas com 4 LNF + receberão EA.

Verificar se a decisão de terapia adjuvante pode ser tomada somente de acordo com a biologia molecular, sem incluir o LS para a tomada de decisão, em pacientes com tumores pequenos, RE + e sem invasão linfovascular.

MUITO OBRIGADA

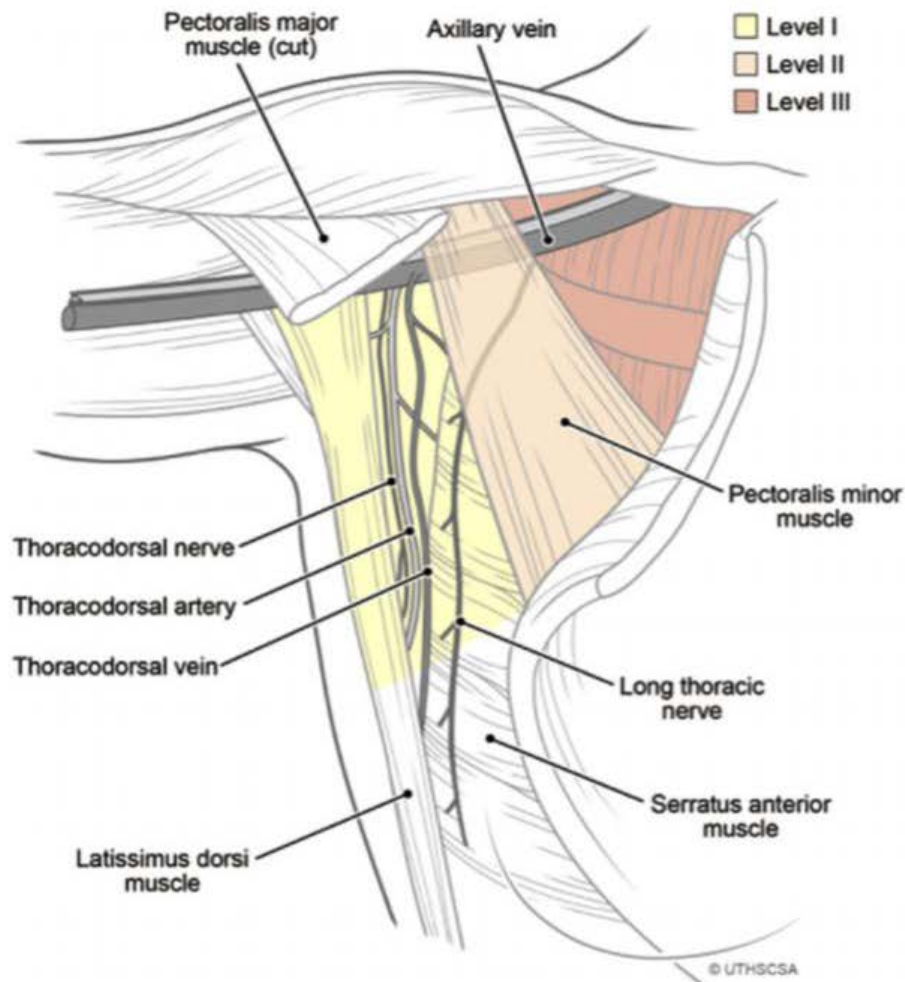


Fig. 1. Anatomy of the axilla. Level I—axillary nodes lateral to the pectoralis minor muscle, Level II—axillary nodes posterior to the pectoralis minor muscle, and Level III—axillary nodes medial to the pectoralis minor muscle. (Color version of the figure available online.)