

RENÉ ALOISIO DA COSTA VIEIRA¹

DIONÍSIO NEPOMUCENO VIVIANI²

SUELLEN STRADA FERREIRA²

ANTÔNIO BAILÃO JR¹

LIGIA MARIA KERR³

ANGELO GUSTAVO ZUCCA MATTHES¹

SONIA MARTA MORIGUCHI⁴

Linfonodo sentinela intramamário comprometido e axila livre. Esvaziamento axilar ou conduta conservadora?

Intramammary lymph node sentinel metastasis without metastasis in axilla. Axillary lymph node dissection or conservative surgery?

Relato de Caso

Palavras-chave

Neoplasias da mama/cirurgia
Biopsia de linfonodo sentinela
Excisão de linfonodos/métodos
Metástase linfática
Nomogramas
Relatos de casos

Keywords

Breast neoplasms/surgery
Sentinel lymph node biopsy
Lymph nodes excision/methods
Lymphatic metastasis
Nomograms
Case reports

Resumo

A pesquisa do linfonodo sentinela constitui tratamento padrão para pacientes portadoras de câncer de mama e axila clinicamente negativa. A presença do linfonodo sentinela (LS) extra-axilar e intramamário (IM) ocorre em até 2,6% dos casos, e na presença do LS IM metastático, a positividade axilar pode alcançar até 81%. Na associação do LS IM metastático ao LS axilar não metastático, não há conduta padronizada, visto um limitado número de casos descritos. Adicionamos dois casos à literatura, observando, em um deles, a presença de doença metastática axilar na linfadenectomia complementar. A utilização de nomograma demonstrou que o risco de doença metastática axilar era inferior a 10%, e a adição destes casos à literatura mostrou que, nesta situação, a taxa de doença metastática axilar é de 6,25%. Discutimos os prós e contras da linfadenectomia axilar complementar nesta situação.

Abstract

The sentinel lymph node biopsy is a standard treatment for patients with breast cancer and clinically negative axilla lymph node. The presence of an extra-axillary and intra-axillary (IM) sentinel lymph node (SLN) occurs in up to 2.6% of cases. In the presence of a metastatic IM SLN, axillary positivity may occur in up to 81% of cases. Due to the limited number of cases reported, there is no standard treatment for the association of metastatic SLN IM and non-metastatic axillary SLN. We add here two cases to the literature, one of them with metastatic disease in the axilla. The use of a nomogram demonstrated that the risk of axillary metastasis was less than 10% and the addition of these cases to the literature showed that in this situation the rate of axillary metastasis is 6.25%. We discuss the pros and cons of further axillary dissection in this situation.

Correspondência

René Aloísio da Costa Vieira
Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária
Hospital de Câncer de Barretos/ Fundação Pio XII
Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – Bairro Dr. Paulo Prata
CEP 14784-400
Barretos (SP), Brasil

Recebido

31/05/2011

Aceito com modificações

23/01/2012

Trabalho realizado no Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos/Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

¹Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

²Programa de Residência do Departamento de Medicina Nuclear do Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

³Departamento de Anatomia Patológica do Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

⁴Departamento de Medicina Nuclear do Núcleo de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

No passado, a linfadenectomia axilar constituía o tratamento padrão da doença linfonodal em pacientes portadoras do câncer de mama. Na década de 1990, após os trabalhos de Giuliano et al.¹ a técnica utilizada na pesquisa sobre o linfonodo sentinela (LS) foi introduzida na prática clínica do câncer de mama. Atualmente, é o método padrão na avaliação linfonodal em pacientes com axila clinicamente negativa²⁻⁶. Em condições especiais, como na ocorrência do LS intramamário (IM), o número limitado de casos dificulta a padronização de conduta.

O linfonodo IM é definido como “linfonodo em qualquer localização da mama e envolto em tecido mamário”⁷, podendo ser detectado por exames de imagem no pré-operatório, no intraoperatório ou no pós-operatório junto à peça cirúrgica⁸. Este linfonodo pode ocorrer em concomitância ou não com o LS axilar intraoperatório⁸⁻¹¹. Devido à baixa frequência do linfonodo IM, das variações de métodos de detecção e da concomitância ou não com o LS axilar, há dificuldade na padronização terapêutica desses pacientes.

O objetivo deste relato visa apresentar dois casos de LS-IM, discutindo os achados e possíveis opções terapêuticas.

Descrição dos Casos

Caso 1

Paciente com 29 anos, com história de nódulos mamários em mama direita há 3 meses, sendo um destes biopsiado em outro serviço tendo como resultado do anatomopatológico carcinoma ductal invasivo (CDI), 1,7 cm, com margens comprometidas. A avaliação pela técnica de imuno-histoquímica demonstrou expressão do receptor de estrogênio (RE) +/3+, receptor de progesterona (RP) +/4+ e expressão do Her-2 3/3+. Ao exame físico havia incisão no quadrante superointerno de mama direita e axila clinicamente livre de doença. A mamografia mostrou microcalcificações nos quadrantes superiores à direita. A ultrassonografia revelou dois nódulos, sendo um de 0,5 cm medialmente à cicatriz superior e outro de 1,1 cm às 11 horas, contendo microcalcificações e regiões axilares livres. A ressonância nuclear magnética mamária mostrou realce irregular nodular heterogêneo no quadrante superomedial à direita. Devido a estes achados, foi programada quadrantectomia e pesquisa de LS. O protocolo do serviço para pesquisa do LS utiliza a associação da cirurgia radioguiada e do azul patente. A PLS radioguiada foi realizada com a injeção de 1,0 mCi de fitato-^{99m}Tc injetado em dois pontos intradérmicos nas regiões periareolares dos quadrantes superiores da mama direita, no dia anterior à cirurgia e realização de linfocintilografia que identificou migração do

radiofármaco para somente um linfonodo intramamário, sem migração para a cadeia axilar (Figura 1A). O azul patente foi injetado 15 minutos antes do início da cirurgia, em volume de 1,0 mL, administrado na região retroareolar. Durante a quadrantectomia foi identificado um LS-IM (Figura 2) pelo gama probe, também corado com azul patente. Na região axilar foram identificados três linfonodos corados com azul patente, sem migração de material radioativo e a avaliação intraoperatória anatomopatológica não revelou doença metastática. O resultado definitivo evidenciou CDI, multifocal com dois tumores, sendo CDI de 0,5 cm associado a carcinoma ductal *in situ*, localizado abaixo da incisão, e outro CDI de 1,0 cm, ambos com grau nuclear 3, grau histológico *Scarff-Bloom-Richardson* 3, invasão vascular sanguínea e vascular linfática não detectada. No exame de parafina foi observado um linfonodo IM sem extravasamento capsular, comprometido por neoplasia (1/1), e os demais linfonodos axilares encontravam-se sem evidência de doença. Optou-se por linfadenectomia axilar complementar (níveis I, II e III), com retirada de

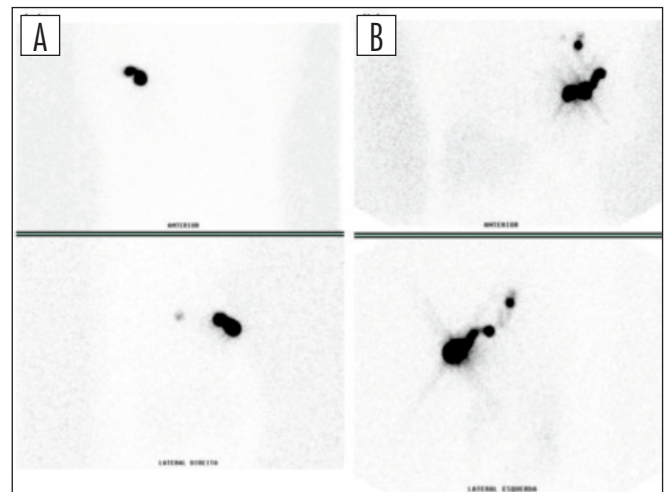


Figura 1. Linfocintilografia pré-operatória (aquisições estáticas anterior e lateral): (A) LIM do Caso 1 na mama direita, (B) LIM e axilar do Caso 2 na mama esquerda.

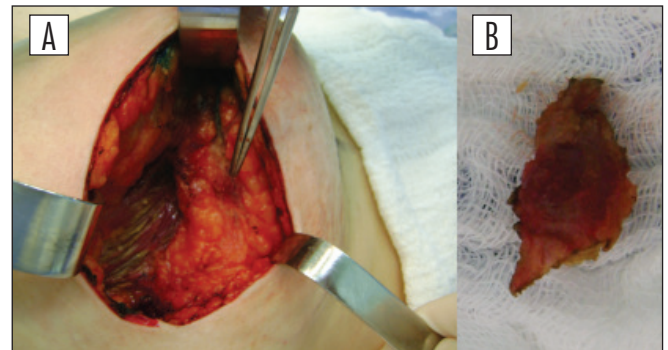


Figura 2. Linfonodo sentinela intramamário: (A) local do linfonodo, próximo à quadrantectomia (vide trajeto linfático em azul próximo ao linfonodo), (B) LS IM.

mais 16 linfonodos, todos sem comprometimento neoplásico, totalizando 1/20 linfonodos avaliados. A paciente foi submetida à quimioterapia e radioterapia adjuvante, encontrando-se em hormonioterapia, aos 31 meses, sem evidência de doença.

■ Caso 2

Paciente de 53 anos, assintomática, cuja mamografia de rotina evidenciou nódulo espiculado no quadrante superoexterno da mama esquerda com contornos parcialmente obscurecidos. O exame clínico era normal e a ultrassonografia mamária revelou nódulo hipocogênico de contornos microlobulados de 1,1 cm, com ausência de adenomegalia axilar. A biópsia por agulha grossa mostrou CDI e avaliação pela técnica de imuno-histoquímica demonstrou expressão do receptor de estrogênio (RE) +/3m+, do receptor de progesterona (RP) +/4+ e a expressão do Her-2 +/3+. Foi proposta quadrantectomia e marcação do nódulo com fio metálico, associado à pesquisa do LS. Realizado protocolo para pesquisa do LS, sendo que a cintilografia identificou um LS-IM e dois LS em axila esquerda (Figura 1B). Foi realizada quadrantectomia do quadrante superoexterno à esquerda, sendo observados três LS axilares, com apenas um corado pelo azul e o LS-IM identificado pela gama probe. A avaliação intraoperatória anatomopatológica não revelou doença metastática axilar. O resultado definitivo revelou tumor de 1,2 cm unifocal, grau nuclear 2 e histológico *Scarff-Bloom-Richardson* 2, presença de infiltração perineural e angiolímfática, 0 de 8 linfonodos sentinela axilares, e 1 LS-IM comprometido com metástase com perfuração da cápsula ganglionar. Devido ao LS-IM, optou-se por esvaziamento axilar ipsilateral (níveis I e II). O anatomopatológico revelou a presença de carcinoma metastático em três de 18 linfonodos identificados com infiltração capsular, totalizando 4/27 linfonodos avaliados. A paciente foi submetida a quimioterapia e radioterapia adjuvante, encontrando-se em hormonioterapia, aos 25 meses, sem evidência de doença.

Trabalho nº 477/2011, aprovado em 23/05/2010 no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos.

Discussão

Atualmente, a pesquisa do LS é o procedimento padrão para determinar o estado axilar em pacientes com câncer de mama em estágio precoce e com axila clinicamente negativa²⁻⁶. Esta técnica permite identificar, com poucos efeitos colaterais e poucas complicações, o comprometimento linfonodal axilar pela neoplasia, evitando-se, assim, a linfadenectomia axilar desnecessária, fato comprovado por vários estudos prospectivos²⁻⁶.

A pesquisa do LS pode ser realizada utilizando-se o azul patente ou o fitato-^{99m}Tc, sendo que a associação desses métodos diminui a taxa de não identificação do LS, proporcionando melhor acurácia do método^{6,12}. Esta técnica é baseada no princípio do envolvimento progressivo dos linfonodos axilares pelas células tumorais, sendo a axila o principal local de acometimento linfonodal metastático. O LS fora da axila pode ocorrer em até 16,8% dos casos, porém o impacto clínico é limitado, modificando a conduta em apenas 3% dos casos¹³.

Em publicações baseadas em bancos de dados, a ocorrência do linfonodo IM varia de 0,6¹⁴ a 2%^{8,11} e a ocorrência do LS-IM na ordem de 0,2¹⁰ a 2,6%¹³. Por outro lado, a prevalência desse achado na anatomia patológica é de 1 a 28%^{7,15}. As poucas séries de casos relatando o linfonodo IM são provenientes de bancos de dados de serviços com casuística superior a 3.600 pacientes, alcançadas num período superior a cinco anos^{8-11,14,16}. A identificação do linfonodo IM pode ocorrer no pré-operatório ou na peça cirúrgica e, quando identificado, deve ser sempre biopsiado¹⁷ ou removido^{8,17,18}.

Na presença do linfonodo IM comprometido a taxa de metástase no linfonodo axilar é da ordem de 60 a 81%^{8,11,16}. Os fatores descritos como relacionados à metástase linfonodal do linfonodo IM são o grau histológico *Scarff-Bloom-Richardson* 2 ou 3, a invasão linfovascular, as metástases axilares^{8,9,19}, os tumores T2 a T4¹⁶ e a multifocalidade⁹. Quanto ao tamanho do tumor há controvérsia, sendo descrito que tumores maiores de 10 mm têm uma taxa maior de comprometimento axilar (30x10%)¹⁶; a média tumoral para LS-IM negativo é de 18 mm e para o positivo, 26 mm⁸, ou o estágio T-TNM não se correlacionaram com a positividade no LS axilar¹⁹. Os fatores não relacionados ao comprometimento axilar no LIM são a idade^{8,9}, o estado dos receptores hormonais RE/ RP/ Her-2^{8,9}, a forma de achado do LS-IM⁸ e o tipo de tratamento cirúrgico⁹. No Caso 1, apesar de o esvaziamento axilar não mostrar linfonodos metastáticos, foram observados como principais fatores relacionados à presença de metástase axilar o tamanho 2,2 cm, a multicentricidade e o grau histológico 3. No Caso 2, no qual havia comprometimento axilar, observou-se, além do grau histológico 2, a presença de infiltração perineural e angiolímfática.

O linfonodo IM comprometido é considerado como fator prognóstico desfavorável de sobrevida^{16,19,20}, devendo-se considerar a quimioterapia adjuvante nessas pacientes^{17,21,22}.

Na presença de um LS-IM único não metastático e LS axilar comprometido, as pacientes devem ser submetidas à ressecção do LS-IM e linfadenectomia axilar. A avaliação do linfonodo IM é mandatória, visto que Wong et al.²³ descreveram uma paciente LS axilar comprometido e LS-IM não foi abordado, evoluindo com a formação tumoral no local do LS-IM.

Quando o LS-IM encontra-se comprometido e o LS axilar livre, há controvérsias na literatura frente a qual tratamento deva ser realizado. Nessa situação há descrição de conduta expectante e sem surgimento de recorrência^{8,10,11}; porém, o número de casos é limitado, e o seguimento mediano variou de 24¹⁰ a 75 meses¹¹. Embora habitualmente se realize a linfadenectomia axilar, resultados preliminares do estudo Z0011, com seguimento de 6,3 anos, não observou alteração da recorrência locorregional em pacientes com LS comprometido na presença ou ausência de linfadenectomia axilar e tratamento sistêmico²⁴. Tal fato, se provado, possivelmente dará suporte à conduta expectante da abordagem axilar; porém, outros estudos estão sendo conduzidos nesse sentido, e os resultados ainda não foram apresentados²⁵.

Diaz et al.²⁶, em estudo de revisão da literatura relacionada a LS-IM comprometido, e LS axilar sem metástase, submetidas ao esvaziamento axilar, observaram apenas 14 mulheres, não se encontrando doença metastática no produto do esvaziamento, sugerindo a conduta expectante nesses casos, conduta também proposta por outros autores^{10,11,14,17,21}. Porém, no segundo caso, observou-se a presença de metástase axilar no produto da linfadenectomia, fato que vem em desacordo com essa revisão, tornando, nessas circunstâncias, a positividade na ordem de 6,2% (1/16).

Van Zee et al.²⁷ criaram um nomograma para pacientes submetidas à pesquisa do LS axilar (<http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>), visando avaliar a probabilidade de linfonodos adicionais metastáticos, favorecendo o julgamento frente à necessidade ou não da linfadenectomia axilar, evitando-se,

desta forma, a realização de linfadenectomias desnecessárias. Em seu modelo foi considerado o achado anatomopatológico transoperatório, o tamanho do tumor, o tipo histológico e grau nuclear, o número de linfonodos positivos e negativos, o método de diagnóstico da metástase linfonodal, a presença de embolização vascular ou linfática, a multifocalidade e a positividade para o receptor de estrogênio. Observou-se um índice de predição elevado (0,77)²⁷, servindo de base para comparação com outros nomogramas^{28,29}. Embora haja controvérsias³⁰ do uso do nomograma²⁷, o qual não foi criado para avaliar a presença de LS-IM, nos dois casos de LS-IM apresentados a probabilidade de doença metastática na linfadenectomia é de 33 e 25%, e se adicionamos o LS axilar ao cálculo, esta taxa seria de 10 e 7%, respectivamente. Tal resultado confere com a alta taxa de metástase axilar na presença do linfonodo IM comprometido, e da baixa taxa quando o LS axilar se mostra sem neoplasia, fato que nos faz pensar na validade deste nomograma no linfonodo IM.

Devido à raridade desta condição, tais pacientes não podem ser incluídas em protocolos de pesquisa e estudos observacionais, e o tratamento padrão constitui a linfadenectomia axilar. Porém, o papel da linfadenectomia axilar começa a ser questionada, devido à baixa probabilidade do comprometimento metastático axilar²⁶ e dos resultados apresentados no estudo Z0011²⁴. Neste sentido, com o auxílio de nomogramas, em casos selecionados, baseados em fatores prognósticos favoráveis como a histologia do tumor, o uso de terapêutica adjuvante, a possibilidade de seguimento, a conduta expectante pode ser compartilhada com a paciente, desde que esta compreenda os riscos e benefícios da conduta conservadora.

Referências

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-8.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):881-8.
- 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.
- Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3530-5.
- 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(12):983-90.
- Quadros LGA, Gebrim LH. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(3):158-64.
- Jadusingh IH. Intramammary lymph nodes. *J Clin Pathol*. 1992;45(11):1023-6.
- Vijan SS, Hamilton S, Chen B, Reynolds C, Boughey JC, Degnim AC. Intramammary lymph nodes: patterns of discovery and clinical significance. *Surgery*. 2009;145(5):495-9.
- Guth AA, Mercado C, Roses DF, Hiotis K, Skinner K, Diflo T, et al. Intramammary lymph nodes and breast cancer: a marker for disease severity, or just another lymph node? *Am J Surg*. 2006;192(4):502-5.
- Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, et al. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1304-8.

11. Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS 3rd, Morrow M, Gemignani ML. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? *Am J Surg.* 2009;198(4):532-7.
12. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16.
13. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2000;87(7):920-5.
14. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1273-4.
15. McSweeney MB, Egan RL. Prognosis of breast cancer related to intramammary lymph nodes. *Recent Results Cancer Res.* 1984;90:166-72.
16. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Krishnamurthy S, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2004;101(6):1330-7.
17. Tytler I, Hayes A, Kissin M. Intramammary sentinel nodes in early breast cancer: can we find them and do they matter? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(1):6-8.
18. Upponi S, Kalra S, Poultsidis A, Bobrow L, Purushotham AD. The significance of intramammary nodes in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(8):707-8.
19. Hogan BV, Peter MB, Shenoy H, Horgan K, Shaaban A. Intramammary lymph node metastasis predicts poorer survival in breast cancer patients. *Surg Oncol.* 2010;19(1):11-6.
20. Nassar A, Cohen C, Cotsonis G, Carlson G. Significance of intramammary lymph nodes in the staging of breast cancer: correlation with tumor characteristics and outcome. *Breast J.* 2008;14(2):147-52.
21. Araújo C, Fougo JL. Intramammary lymph node metastasis of breast cancer after sentinel node biopsy: two cases and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(12):1354.
22. Bats AS, Coutant C, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Intramammary lymph node metastasis of breast cancer after sentinel node biopsy: two cases and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(3):331-2.
23. Wong JH, Steinemann S, Jehoon Ko P, Wong DL. Lymphoscintigraphy in breast cancer: the value of breast lymphoscintigraphy in breast sentinel node staging. *Clin Nucl Med.* 2001;26(6):502-5.
24. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75.
25. Galimberti V, Chifu C, Rodriguez Perez S, Veronesi P, Intra M, Botteri E, et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast.* 2011;20 Suppl 3:S96-8.
26. Diaz R, Degnim AC, Boughey JC, Nassar A, Jakub JW. A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. *Am J Surg.* 2012;203(2):151-5.
27. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-51.
28. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):229-35.
29. Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, Williams NR, Keshtgar MR. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2010;97(11):1646-52.
30. van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beek MW, Roumen RM. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2010;97(11):1653-8.