

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

SOBREVIDA NA ABORDAGEM CIRÚRGICA AXILAR EM PACIENTE COM  
CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISES

FABIANA CHRISTINA ARAÚJO PEREIRA LISBOA

Brasília  
2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIANA CHRISTINA ARAÚJO PEREIRA LISBOA

SOBREVIDA NA ABORDAGEM CIRÚRGICA AXILAR EM PACIENTE COM  
CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISES

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para a obtenção do título de mestre  
em Ciências Médicas pelo programa de  
Pós-graduação em Ciências Médicas da  
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Gomes Pereira

Coorientadora: Dra. Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo

Brasília

2018

FABIANA CHRISTINA ARAÚJO PEREIRA LISBOA

ABORDAGEM CIRÚRGICA AXILAR EM PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA  
METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências médicas pelo programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 04/09/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Maurício Gomes Pereira ó (Presidente)

Universidade de Brasília

Profa. Dra. Salete Silva Rios - (Membro efetivo)

Hospital Universitário - Universidade de Brasília

Prof. Dra. Simone Seixas da Cruz - (Membro efetivo)

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

## **Agradecimentos**

A Deus, autor da vida.

Ao meu esposo, Edson, por ser parceiro de vida e de sonhos.

Aos meus filhos, Matheus e Gabriel, por serem meus parceirinhos de todas as horas.

Aos meus pais, Celso e Alaíde, pela dedicação de suas vidas para me permitirem a melhor formação.

Aos meus irmãos, Marcelus e Tatiana, companheiros da caminhada da vida.

Às minhas parceiras de pesquisa, Roberta, Keitty e Lucimara pelas orientações e grande apoio.

À equipe do Núcleo de Pesquisas em Saúde Baseada em Evidências e Comunicação Científica, por todo apoio nas pesquisas desenvolvidas.

À minha coorientadora, doutora Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo, por ser um grande exemplo e pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, professor doutor Maurício Gomes Pereira, por ser grande inspiração para a carreira acadêmica, por me honrar ao me aceitar como sua orientanda e pelos grandes ensinamentos.

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar o benefício da abordagem cirúrgica axilar na sobrevida global em pacientes com câncer de mama metastático.

**Introdução:** O câncer de mama metastático no momento do diagnóstico é considerado uma doença incurável e o tratamento sistêmico é indicado. No entanto, vários estudos retrospectivos mostraram que o tratamento local é um fator independente para melhorar a sobrevida global, mas essa questão ainda é controversa.

**Métodos:** Revisão sistemática com pesquisas bibliográficas nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE, Clinical Trials, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs, Google Acadêmico e Proquest, e literatura cinzenta sem restrições quanto à data, idioma ou tipo de estudo. A seleção do estudo e a extração dos dados foram realizadas de forma independente por dois autores. Os dados foram resumidos através de metanálises usando um modelo de efeitos aleatórios e medidas de Hazard Ratio (HR) e seus intervalos de confiança (IC95%).

**Resultados:** Após a avaliação da elegibilidade, foram incluídos 16 estudos na revisão sistemática, abrangendo um total de 16.692 pacientes. Doze estudos foram utilizados na análise quantitativa. Os estudos incluídos nesta revisão parecem ter boa qualidade metodológica. Não houve associação entre abordagem cirúrgica axilar e sobrevida global (HR = 0,82; IC95% 0,60 - 1,13). Foi identificado, como achado secundário, que houve benefício na abordagem cirúrgica da mama relacionada à sobrevida global em pacientes com câncer de mama metastático (HR 0,70; IC95% 0,60-0,82).

**Conclusão:** A abordagem cirúrgica axilar não mostrou associação com a sobrevida global em pacientes com câncer de mama metastático, mas a abordagem cirúrgica da mama pareceu mostrar um benefício em termos de sobrevida global. O verdadeiro impacto das terapias locorregionais nos resultados a longo prazo permanece desconhecido, e ensaios clínicos randomizados são necessários.

**Palavras-chave**

Neoplasias mamárias, metástase neoplásica, cirurgia, metanálise, revisão sistemática

## Abstract

**Objective:** To evaluate the benefit of an axillary surgical approach on overall survival in patients with metastatic breast cancer.

**Summary Background Data:** Metastatic breast cancer at diagnosis is considered to be an incurable disease, and systemic treatment is indicated. However, several retrospective studies have shown that local treatment is an independent factor in improving overall survival, but this issue is still controversial.

**Methods:** Systematic review with literature searches in MEDLINE (by PubMed), EMBASE, Clinical Trials, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs, Google Scholar and Proquest electronic databases, and gray literature without restrictions on date, language or study design. Study selection and data extraction were performed independently by two authors. Data were summarized through meta-analyses using a random effects model and considered Hazard Ratio (HR) measures and their confidence intervals (95% CI).

**Results:** After eligibility assessment, we included 16 studies in the systematic review, encompassing a total of 16,692 patients. Twelve studies were used in the quantitative analysis. The studies included in this review seemed to have overall good methodological quality. There was no association between an axillary surgical approach and overall survival (HR= 0.82; 95% CI 0.60 ó 1.13). We identified as a secondary finding that there was a benefit from a breast surgical approach related to overall survival in patients with metastatic breast cancer (HR 0.70; 95% CI 0.60 ó 0.82).

**Conclusion:** An axillary surgical approach showed no association with overall survival in patients with metastatic breast cancer, but the breast surgical approach seemed to

show a benefit in terms of overall survival. The true impact of locoregional therapies on long-term outcomes remains unknown, and randomized clinical trials are needed.

**Keyword**

Breast neoplasms, neoplasm metastasis, surgery, meta-analysis, systematic review

### **Lista de abreviaturas e siglas**

AGO - Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie

AJCC ó American Joint Committee on Cancer

BLS ó Biópsia do linfonodo sentinela

BRCA 1 e 2 ó BReast CAncer type 1 and 2

CD4 ó Grupamento de diferenciação 4

CD8 ó Grupamento de diferenciação 8

CK5/6 ó Citoqueratina CK5/6

CM ó Câncer de mama

CMM ó Câncer de mama metastático

DNA ó Ácido desoxirribonucleico

EGFR ó Receptor do fator de crescimento epidérmico humano

EA ó Esvaziamento axilar

ECR ó ensaio clínico randomizado

ESO- ESMO ó European School of Oncology-European Society for Medical Oncology

ESO - MBC ó European School of OncologyóMetastatic Breast Cancer Task Force

GRADE ó Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

HER-2 ó Receptor epidérmico humano 2

HR ó Hazard Ratio

IC ó Intervalo de confiança

INCA ó Instituto nacional de câncer

Ki-67 ó Antígeno KI67, proteína nuclear

NCCN ó National Comprehensive Cancer Network

NCI - National Cancer Institute

OR ó Odds Ratio

PICO ó população, intervenção, comparação e outcomes.

PROSPERO - International prospective register of systematic reviews- University of York

RH - Receptor hormonal

SIM ó Sistema de informações de mortalidade

TNM ó T extensão do tumor, N invasão ganglionar regional e M as metástases a distância

UICC ó União Internacional Contra o Câncer

## Sumário

|   |       |  |           |
|---|-------|--|-----------|
| <b>1. Introdução</b>  | ..... |  |           |
|   | 12    |  |           |
| <b>2. Referencial teórico</b>   | ..... |  | <b>16</b> |
| 2.1. Tratamento locorregional no câncer de mama metastático   | ..... |  | 16        |
| 2.2. Controvérsias do mecanismo biológico da doença   | ..... |  | 19        |
| 2.3. Status linfonodal  | ..... |  | 21        |
| 2.4. Complicações do esvaziamento axilar no câncer de mama  | ..... |  | 22        |
| <b>3. Objetivo e justificativa</b>  | ..... |  | <b>25</b> |
| <b>4. Métodos e Resultados</b>  | ..... |  | <b>26</b> |
| <i>Artigo submetido ao periódico <i>Annals of Surgery</i>.</i>  |       |  |           |
| <b>AXILLARY SURGICAL APPROACH IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS</b> |       |  |           |
| <b>5. Conclusão</b>   | ..... |  | <b>29</b> |
| <b>6. Referências</b>   | ..... |  | <b>31</b> |
| <b>7. Anexo A ó Classificação TNM</b>   | ..... |  | <b>38</b> |

**8. Anexo B ó Comprovante submissão do artigo para a revista .....40****1. Introdução**

O câncer de mama (CM) é um dos tipos de câncer mais incidente entre as mulheres no mundo <sup>1,2,3</sup>. Raramente, pode acometer homens e representa 1 % do total de casos<sup>1,2</sup>. A ocorrência do câncer de mama tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos e a mortalidade também tem maior ascensão com a idade<sup>4</sup>. Nos países considerados desenvolvidos, a incidência decresceu na última década e as taxas de mortalidade apresentaram declínio desde o final dos anos 1980, refletindo uma combinação da melhoria na detecção precoce, por meio do rastreamento populacional, e intervenções terapêuticas mais eficazes<sup>5</sup>. A taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população mundial apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,03 óbitos/100.000 mulheres em 2014<sup>4</sup>. Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2014, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 15,7% do total de óbitos<sup>4</sup>.

No Brasil, o câncer de mama é responsável por, aproximadamente, 28% dos novos casos de câncer a cada ano<sup>1,2</sup>. A estimativa, de acordo com o Instituto

Nacional de Câncer (INCA), seria de 59.700 novos casos, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres<sup>5</sup>. Em 2015, no Brasil, ocorreram 15.403 óbitos por câncer de mama<sup>5</sup>. Embora tenha uma taxa de mortalidade maior do que de outros cânceres (12,9/100 mil), o de mama tem letalidade relativamente baixa, dado que a taxa de mortalidade é menor que um terço da taxa de incidência; é também considerado o mais frequente, com aproximadamente 8,7 milhões de sobreviventes previstos em 2012<sup>5</sup>.

Nos países de baixa e média rendas, a exemplo do Brasil, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento, comprometendo a qualidade de vida e reduzindo a sobrevida das pacientes. No intuito de modificar esse cenário, o controle do câncer de mama tem sido uma das prioridades na agenda da Política Nacional de Saúde do Brasil. Assim, o Ministério da Saúde, por meio da publicação "Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil", recomenda a identificação da doença em estágios iniciais por intermédio das estratégias de detecção, pautadas nas ações de rastreamento e diagnóstico precoce. A mamografia bienal para as mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos é a forma de rastreio indicada, enquanto o diagnóstico precoce é formado pelo tripé: população em alerta para os sinais e sintomas suspeitos; profissionais de saúde capacitados para avaliar os casos detectados; e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna e com qualidade<sup>5</sup>.

Múltiplos fatores estão envolvidos na etiologia do câncer de mama: idade da primeira menstruação menor do que 12 anos; menopausa após os 55 anos; mulheres que nunca engravidaram ou nunca tiveram filhos (nuliparidade); primeira gravidez

após os 30 anos; uso de alguns anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal na menopausa, especialmente se por tempo prolongado; exposição à radiação ionizante; consumo de bebidas alcoólicas; dietas hipercalóricas; sedentarismo; e predisposição genética (pelas mutações em determinados genes transmitidos na herança genética familiar - principalmente por dois genes de alto risco, BRCA1 e BRCA2)<sup>5</sup>.

O câncer de mama é uma doença que têm várias formas de apresentação e grande heterogeneidade de subtipos moleculares. Abriga múltiplos desfechos, com diferentes expressões genéticas, que podem ser classificados em distintos subtipos moleculares, baseados na expressão de microarranjos de DNA. Os subtipos identificados inicialmente são: Luminal like (Receptor hormonal ó RH ó positivo e HER-2 negativo) com o seguinte espectro de Luminal A (RH fortemente positivo, HER-2 negativo, baixa taxa de proliferação Ki67, geralmente grau histológico 1 e 2) e Luminal B (RH fracamente positivo, HER-2 negativo, alta taxa de proliferação Ki67 e geralmente grau histológico grau 3), HER-2- like (RH negativo e HER-2 positivo ou RH positivo e HER-2 positivo e geralmente grau histológico 3), Basal-like ou triplo negativo (RH negativo, HER-2 positivo, qualquer Ki67, CK 5/6+ e /ou EGFR+, geralmente grau histológico 3)<sup>6,7,8,9</sup>. Outra classificação destaca o subtipo identificado como Luminal B híbrido (RH positivo, HER-2 positivo, qualquer Ki67)<sup>10</sup>. Os subtipos moleculares respondem diferentemente à terapia e estão associados com diferentes desfechos clínicos a longo prazo, com a menor sobrevida associada para subtipos basal-like e HER-2 positivo<sup>11</sup>.

Após o diagnóstico da doença, devem ser realizados exames físico e de rastreamento (imagem) para avaliar a extensão da doença e detectar a presença precoce de metástase. Para determinar o estadiamento do câncer de mama é utilizada a classificação dos Tumores Malignos (TNM), proposta pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), conforme as características do tumor primário, dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza e a presença ou ausência de metástases à distância (ANEXO A)<sup>12,13</sup>.

O câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral do paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento loco-regional; e a hormonioterapia, quimioterapia<sup>12</sup> e terapias-alvo para o nível sistêmico. A doença até estadiamento III pode ser considerada operável e com intenção de cura. A doença em estadiamento IV ou câncer de mama metastático (CMM), apesar do tratamento, é considerada doença incurável e indicado tratamento paliativo<sup>12</sup>, com sobrevida global média de cerca de 2-3 anos e sobrevida em 5 anos de aproximadamente 25%<sup>14</sup>.

O câncer de mama metastático ou em estadiamento/estágio IV é designado como câncer de mama invasivo identificado histologicamente na presença de metástase à distância (determinada por meios clínicos, radiológicos e/ou histológicos e tamanho superior a 2mm) no momento do diagnóstico ou em 3-6 meses<sup>15,16</sup> após na ausência de progressão da doença e de tratamento instituído para o CM<sup>17</sup>. Eventualmente, a metástase à distância pode ser identificada seguidamente à cirurgia com intenção curativa, após conclusão do tratamento, ou pode ser

identificada no momento da cirurgia com o objetivo primário de controle locorregional do tumor<sup>18</sup>.

Estudos apontam que o câncer de mama metastático na apresentação da doença ocorre em aproximadamente em até 10% dos casos<sup>19,20,21</sup> no diagnóstico primário e seu tratamento se baseia, principalmente, em terapêutica sistêmica, por ser considerado incurável e o tratamento paliativo, tal como quimioterapia ou hormonioterapia, tratamento local com radioterapia ou ressecção de metástase<sup>22</sup>. O tratamento cirúrgico, a princípio, não está indicado nos protocolos internacionais exceto se o tumor primário for sintomático e para tratamento higiênico (para lesões ulceradas, com secreção e/ou odor fétido)<sup>23</sup>, contudo, dados recentes de literatura evidenciam a possibilidade de ressecção cirúrgica, em casos selecionados, sendo o tratamento local um fator independente de melhora da sobrevida global, do controle de sintomas e da qualidade de vida e diminuição da mortalidade<sup>22,24,25</sup>. O tratamento cirúrgico local pode ajudar mais de 10% dos pacientes a sobreviverem mais de 10 anos<sup>26</sup> e reduz o risco de morte em 30-37%<sup>27</sup>. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o benefício da abordagem cirúrgica axilar na sobrevida global em pacientes com câncer de mama metastático.

## **2. Referencial teórico**

### **2.1. Tratamento locorregional no câncer de mama metastático**

O tratamento locorregional pode ser definido como aquele em que se aplica uma técnica cirúrgica (mastectomia ou cirurgia conservadora) e/ou radioterapia isolados ou

ambos no tumor primário e cadeia de linfonodos regionais<sup>15</sup>. Pacientes podem se submeter a dissecação axilar, biópsia de linfonodo sentinela ou nenhuma dissecação nodal<sup>20</sup>. A cirurgia e a radioterapia tem sido usadas no controle local da doença em pacientes com estágio IV do câncer de mama<sup>28</sup>.

A redução da carga tumoral com a ressecção cirúrgica do tumor primário conduz a diminuição do número de células tumorais circulantes, consideradas provedoras potenciais de metástases à distância, além de serem responsáveis por estimular a ação de citocinas que aceleram o crescimento desordenado e a angiogênese do tumor primário<sup>24,29</sup>. O tratamento cirúrgico promove o restabelecimento da autoimunidade, o que favorece a eficácia de medicações administradas para controle da doença à distância<sup>29</sup>.

Um subgrupo específico de pacientes com CMM, portador de doença oligometastática, é mais propenso a obter benefício com uma abordagem terapêutica multidisciplinar mais intensa<sup>30</sup>. A doença no estágio IV, que apresenta possibilidade de cura, é estimada em cerca de 1% a 10% das pessoas com diagnóstico recente de CMM<sup>21</sup>.

Os trabalhos recentes que mostram benefício em relação à ressecção tumoral em pacientes metastáticas consideram como fatores favoráveis à indicação cirúrgica os seguintes aspectos: o pequeno número de metástases (oligometastases) e órgão único<sup>31</sup>, perfil hormonal (RH positivo), pacientes jovens, tumores pequenos, margens negativas<sup>32</sup>. A definição da doença oligometastática foi ampliada para abranger a doença metastática de baixo volume, ou seja, o número e o tamanho limitados das

lesões metastáticas (até cinco e não necessariamente no mesmo órgão) e potencialmente suscetíveis de tratamento local, visando conseguir remissões completas<sup>14</sup>.

Apesar da cirurgia do tumor local em estágio IV do câncer de mama continuar controversa, existem evidências crescentes para indicar a intervenção cirúrgica locorregional<sup>23</sup>. Os consensos do German Gynecological Oncology Group e da European School of Oncology-European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) indicam que a ressecção cirúrgica do tumor primário e dos linfonodos axilares, em casos individualizados com CMM, pode ser benéfica para os pacientes e estabelece que a cirurgia é mais eficaz se realizada como no estágio inicial do câncer de mama<sup>26</sup>. Em contrapartida, o consenso da National Cancer Institute (NCI) sugere cirurgia somente para casos paliativos e sem intenção de cura do CMM<sup>28</sup>. O guideline Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) recomenda que haja ressecção cirúrgica do tumor primário e dissecação axilar nos casos individualizados de CMM<sup>26</sup> e o guideline do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) não menciona o manejo de dissecação axilar (NCCN 2017)<sup>33</sup>. A European School of Oncology Metastatic Breast Cancer (ESO-MBC) Task Force recomendou o manejo nos pacientes com CMM em seu primeiro consenso de recomendações: "Um pequeno mas muito importante subgrupo de pacientes com CMM, por exemplo, aqueles com lesão metastática solitária, podem acessar remissão completa e maior sobrevida e uma abordagem mais agressiva e multidisciplinar pode ser considerada para esses pacientes seletos"<sup>21</sup>. Outros guidelines listam quimioterapia, cirurgia, radioterapia como opções de possibilidades terapêuticas em pacientes em CMM<sup>21</sup>.

Atualmente os pacientes estão sendo diagnosticados com uma carga de doença menor por causa de melhores modalidades diagnósticas e, para muitos pacientes, o paradigma do tratamento da doença do estágio IV está mudando e pode ser visto como terapia de manutenção<sup>34</sup>. Contrariamente, não há dados suficientes para afirmar que a ressecção cirúrgica seja eficaz e poderia até ocasionar atraso no tratamento sistêmico<sup>23</sup>.

Há a hipótese de que a doença descontrolada na axila pode funcionar como uma fonte de disseminação constante da doença. Nessa perspectiva, é possível que haja um benefício adicional na realização do esvaziamento axilar concomitantemente com a ressecção cirúrgica do tumor primário, para prevenir o crescimento e propagação da doença<sup>24</sup>, porém essa afirmação ainda é controversa<sup>13,35,38</sup>. A razão pela qual a abordagem axilar é benéfica, em termos de sobrevivência, não é claramente conhecida. Provavelmente, há interrupção da auto sementeira de células tumorais primárias para locais distantes, bem como a redução do microambiente imunossupressor<sup>36</sup>.

Um fato interessante é que a abordagem cirúrgica no câncer de mama metastático não é conduta padrão, mas estudos observacionais mostraram que cerca de 35 a 60% dos pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico receberam tratamento do tumor primário<sup>21,34</sup>, taxa que é consideravelmente maior do que o esperado para fins paliativos somente<sup>3</sup>.

Essa mudança de paradigma baseia-se na teoria das stem cells<sup>25,37</sup> que mostra que a redução da carga tumoral com a ressecção cirúrgica do tumor primário leva à diminuição das células tumorais circulantes que são provedores potenciais de metástases à distância<sup>15</sup>, que também podem causar recirculação e sementeira do sítio primário<sup>23,30</sup>. Além disso, a intervenção pode minimizar a ação de citocinas que aceleram o crescimento e angiogênese do tumor primário<sup>35</sup>. Os níveis de células tumorais

circulantes demonstraram ser um forte preditor de sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama<sup>18,28</sup>. A retirada do tumor primário propicia a restauração da auto-imunidade, o que favorece a eficácia dos medicamentos administrados para controlar a doença<sup>15,23,25</sup>, após a retirada de áreas necróticas inacessíveis aos agentes quimioterápicos<sup>16</sup>.

## 2.2. Controvérsias do mecanismo biológico da doença

Em 2001 o Southwest Oncology Group realizou um teste que examinou o benefício da nefrectomia em pacientes com carcinoma de células renais em estágio IV. Observou-se uma melhora na sobrevivência para o grupo de nefrectomia quando comparado aos pacientes que utilizaram interleucina, com aumento de sobrevida média global de 3 meses<sup>16</sup>. Um aumento de sobrevida com a ressecção primária do tumor com ou sem ressecção da doença à distância tem sido observada em metástase ovariana, colo retal e câncer gástrico. Com base em dados retrospectivos, estudo realizado em 2012, afirma que a realização da cirurgia para retirada do tumor antes da quimioterapia aumenta a eficácia do tratamento medicamentoso e limita o desenvolvimento de clones com quimioresistência<sup>20</sup>.

Em relação ao câncer de mama, dados retrospectivos em mulheres que apresentam doença no estágio IV, afirmam que a conduta supracitada pode ter impacto positivo na sobrevivência. A teoria da semente e do solo por Paget relata que a metástase à distância não deve ser considerada como doença local, uma vez que as células cancerosas foram difundidas pelo corpo. Entretanto, existe apoio para o raciocínio de

que a ressecção do tumor primário aumentaria o tempo de sobrevivência para pacientes com câncer de mama estágio <sup>38</sup>.

A maior importância da abordagem cirúrgica do CMM está na redução do volume tumoral total. O conceito de "semeadura celular" indica que as células liberadas no sangue pelo tumor primário atingem órgãos distantes além de retornarem ao próprio tumor primário de modo a reativá-lo. A imunossupressão induzida pelo tumor pode ser outro mecanismo para a interação entre o tumor primário e as metástases. Pesquisa com amostras de sangue periférico de pacientes com câncer de mama e controles saudáveis mostraram relação entre a presença dos subtipos de células T, CD4-positivos e CD8-positivos com o grau de imunossupressão e o número de micrometástases. Existe uma hipótese de que a remoção do tumor primário possa ser efetivo na restauração da imunocompetência<sup>20</sup>. Pesquisa realizada em modelo animal, mostrou que os camundongos com deficiências de células B e lesões tumorais volumosas tiveram recuperação de respostas positivas dos anticorpos específicos de antígeno e respostas de células T a antígenos estranhos, após a remoção do tumor primário. Esses dados de laboratório sugerem uma base biológica para melhorar a sobrevivência com ressecção do tumor primário no cenário da doença metastática, embora esses modelos específicos não tenham sido validados em humanos<sup>39</sup>.

### 2.3. Status linfonodal

A cirurgia axilar é uma parte estabelecida do manejo do câncer de mama primário e fornece informações de estadiamento para orientar a terapia adjuvante e controle local da doença axilar. Várias abordagens alternativas para a cirurgia axilar estão disponíveis,

a maioria dos quais visam poupar uma proporção de mulheres da morbidade da dissecação axilar completa<sup>39</sup>.

Os métodos de rastreamento modernos possibilitam o diagnóstico do câncer de mama precocemente quando os linfonodos axilares ainda estão livres de metástase. Como resultado, o esvaziamento axilar de rotina pode se constituir em tratamento excessivo. A técnica da biópsia do linfonodo sentinela foi desenvolvida para prover informações aos cirurgiões de mama que permitam evitar o esvaziamento axilar se o linfonodo sentinela for negativo<sup>40</sup> e avaliar a status linfonodal com menos morbidade<sup>41</sup>. Os estudos mostram que o linfonodo sentinela prediz com precisão o status dos outros linfonodos<sup>40</sup>.

A biópsia do linfonodo sentinela é indicada para estadiar a doença na axila quando não há evidências histológicas de comprometimento linfonodal e, até mesmo, em algumas situações particulares, em que o mesmo está comprometido no câncer de mama inicial<sup>41,42,43</sup>. Apesar do esvaziamento axilar continuar sendo o tratamento padrão na presença de metástase, muitas vezes, essa técnica comporta um risco de complicações inaceitáveis tais como seroma, infecção e linfedema<sup>41</sup>.

O tipo de abordagem cirúrgica no CMM ainda permanece controverso além de não haver consenso se a mastectomia seria a mais indicada ou se a ressecção tumoral com margens. Mais incerta permanece a opção pela abordagem axilar e, caso seja realizada, se seria elegido esvaziamento axilar (EA) ou biópsia de linfonodo sentinela (BLS). Historicamente, o envolvimento axilar era determinado pelo esvaziamento axilar, mas recentemente procedimentos menos radicais, como biópsia de linfonodo sentinela, resultam em adequado estadiamento axilar e controle locorregional. Sabe-se que o

esvaziamento axilar apresenta maior número de comorbidades, com isso, no cenário de doença metastática, pode perder seu valor de estadiamento e piorar a qualidade de vida das pacientes com sobrevida já comprometida.

Os fatores considerados prognósticos para o câncer de mama metastático são margens livres, sítio metastático, quantidade de metástase, tamanho tumoral, perfil molecular e status linfonodal<sup>44</sup>. Dentre eles, o envolvimento axilar constitui-se em um dos principais fatores prognósticos<sup>43</sup> em pacientes com câncer de mama potencialmente curável. O estadiamento não invasivo da axila ainda não é adequado, como exame físico e de imagem, sendo o diagnóstico definitivo de metástase axilar a excisão e análise histopatológica de linfonodos axilares<sup>45</sup>.

#### 2.4. Complicações do esvaziamento axilar no câncer de mama

O paciente submetido à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) tem um risco de linfedema de 5% enquanto, para o EA, o valor é de 16% e pode ser acrescido até 30% caso seja seguido de radioterapia<sup>20</sup>. Um estudo observacional retrospectivo mostrou que as mulheres que sofreram BLS apresentaram menor probabilidade de linfedema de braço quando comparadas àquelas que realizaram esvaziamento axilar (EA). Três anos após a cirurgia, houve associação significativa entre o aumento do volume do braço e os sintomas auto relatados do linfedema do braço<sup>46</sup>.

O EA traz mais comorbidades em relação à BLS tais como linfedema, perda de sensibilidade, perda de força e perda de amplitude de movimento no membro superior operado e a vantagem da BLS está em reduzir as comorbidades. A biópsia do linfonodo

sentinela foi recomendada como avaliação padrão para pacientes com linfonodos sentinela negativos sem EA no tratamento cirúrgico do câncer de mama precoce. Revisão sistemática com metanálise, de ensaios clínicos randomizados (ECR), foi realizada para comparar a eficácia e a segurança do BLS com EA em termos de sobrevida global, sobrevida livre de doença, recorrência nos linfonodos regionais, morbidade pós-operatória e qualidade de vida. Foram incluídos 8 ECR bem desenhados (total 8,560 pacientes, 4,301 para BLS e 4,259 para EA). A meta-análise mostrou que não houve diferença estatística na sobrevida global (HR = 1,07, IC 95%: 0,90-1,27), sobrevida livre de doença (HR = 1,00, IC 95%: 0,88-1,14) e recorrência nos linfonodos regionais (OR = 1,65, IC 95%: 0,77-3,56) entre BLS e EA. No entanto, o BLS resulta em uma redução significativa da morbidade pós-operatória e melhoria da qualidade de vida. Dessa forma, o BLS pode ser recomendado como avaliação padrão para pacientes com BLS negativo e pacientes selecionados com micrometástase linfonodal. Apesar disso, o EA continua sendo a avaliação padrão em pacientes com câncer de mama com macrometástase nos linfonodos axilares<sup>45</sup>.

O EA continua a ser um fator de risco para a morbidade pós-operatória<sup>45</sup>. Investigação retrospectiva, realizada em 2011, revelou uma taxa geral de linfedema, em 745 pacientes, de 8,2% aos 12 meses. A elevação pós-operatória dos ombros (OR = 0,390, IC 95% = 0,218 - 0,698) e abdução (OR = 0,437, IC 95% = 0,271 - 0,705) foram reduzidos se um EA fosse realizado<sup>47</sup>.

Outra revisão sistemática que incluiu 26 ECRs com uma amostra de 6352 mulheres com câncer de mama primário operável clinicamente, avaliou os benefícios e danos de abordagens cirúrgicas axilares. A evidência foi classificada com qualidade moderada mostrou sobrevida global semelhante entre BLS e EA (HR 1,05; IC 95%; 0,89 a 1,25).

Diferenças na recorrência local (HR 0,94; IC 95%; 0,24 a 3,77), recorrência loco-regional (HR 0,96; IC 95%; 0,74 a 1,24) e metástase à distância (HR 0,80; 95% CI; 0,42 a 1,53, 516) não mostraram diferença estatisticamente significativa. O linfedema foi menos provável após BLS do que EA. Nenhum estudo relatou o controle da doença na axila<sup>48</sup>.

### **3. Objetivo e justificativa**

O câncer de mama metastático tem sido entendido como incurável e inoperável. Contudo, estudos recentes mostram aumento de sobrevida global após cirurgia da mama em alguns subgrupos. As diversas pesquisas não avaliaram com robustez o tipo de abordagem axilar e sua aplicabilidade para monitoramento e controle da doença no cenário metastático. O presente estudo realizou uma revisão sistemática da literatura com metanálises para avaliar o benefício, em termo de sobrevida global, da abordagem cirúrgica axilar no tratamento do câncer de mama no estágio IV. A questão a ser respondida é: Deve ser realizada abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama

metastático? E qual é a abordagem cirúrgica axilar mais adequada para o paciente metastático?

Esta dissertação de mestrado poderá contribuir para a elucidação de uma resposta para prática clínica relacionada com a abordagem cirúrgica mais eficaz para o tratamento do câncer de mama metastático. Destaca-se que esse tema pode direcionar de forma mais eficiente a atuação dos médicos mastologistas, uma vez que ainda há poucas investigações sobre o tema em questão. Não foram localizadas revisões sistemáticas registradas no PROSPERO (International prospective register of systematic reviews- University of York) sobre o tratamento cirúrgico axilar para o câncer de mama metastático. Desse modo, justifica-se a realização do presente trabalho na perspectiva de produzir evidências científicas sobre as abordagens terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama com metástase.

#### **4. Métodos e Resultados**

Este artigo foi submetido ao periódico *Annals of Surgery*.

### **AXILLARY SURGICAL APPROACH IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Fabiana C.A.P. Lisboa<sup>1</sup>, Roberta B. Silva<sup>2</sup>, Keitty R.C. de Andrade<sup>3</sup>, Lucimara P.C. Veras<sup>4</sup>, Ana Claudia M.G. Figueiredo<sup>5</sup>, Maurício G. Pereira<sup>6</sup>

<sup>1</sup> MD, MsC, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

<sup>2</sup> Nutritionist, MsC, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

<sup>3</sup> Physiotherapist, PhD, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

<sup>4</sup> MD, MsC, Foundation of Education and Research in Health Sciences, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

<sup>5</sup> Nurse, PhD, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

<sup>6</sup> MD, PhD, Faculty of Medicine, Brasilia, Distrito Federal, Brazil

Corresponding author: Fabiana C.A.P. Lisboa, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Asa Norte, Brasilia, Distrito Federal, Brazil, 70910-900, Telephone numbers: + 55/61/984213103; + 55/61/31071917, Email: [fabianachristinalisboa@gmail.com](mailto:fabianachristinalisboa@gmail.com)

Reprints will not be available from the authors.

There are no sources of support for the reported work, including grants, equipment and medications, and no funding was received for this work from any organization.

### **MINI-ABSTRACT**

A systematic review and meta-analysis were conducted to evaluate the benefit of an axillary surgical approach on overall survival among patients with metastatic breast cancer.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the benefit of an axillary surgical approach on overall survival in patients with metastatic breast cancer.

**Summary Background Data:** Metastatic breast cancer at diagnosis is considered to be an incurable disease, and systemic treatment is indicated. However, several retrospective studies have shown that local treatment is an independent factor in improving overall survival, but this issue is still controversial.

**Methods:** Systematic review with literature searches in MEDLINE (by PubMed), EMBASE, Clinical Trials, Scopus, Web of Science, SciELO, Lilacs, Google Scholar and ProQuest electronic databases, and gray literature without restrictions on date, language or study design. Study selection and data extraction were performed independently by two authors. Data were summarized through meta-analyses using a random effects model and considered hazard ratio (HR) measures and their confidence intervals (95% CI).

**Results:** After eligibility assessment, we included 16 studies in the systematic review, encompassing a total of 16,692 patients. Twelve studies were used in the quantitative analysis. The studies included in this review seemed to have overall good methodological quality. There was no association between an axillary surgical approach and overall survival (HR=0.82; 95% CI 0.60-1.13). We identified as a secondary finding that there was a benefit from a breast surgical approach related to overall survival in patients with metastatic breast cancer (HR 0.70; 95% CI 0.60-0.82).

**Conclusion:** An axillary surgical approach showed no association with overall survival in patients with metastatic breast cancer, but the breast surgical approach seemed to show a benefit in terms of overall survival. The true impact of locoregional therapies on long-term outcomes remains unknown, and randomized clinical trials are needed.

**KEYWORDS**

breast neoplasms, neoplasm metastasis, surgery, meta-analysis, systematic review

## 5. Conclusão

Não houve benefício na abordagem cirúrgica axilar em pacientes com câncer de mama metastático em termos de sobrevida. O benefício em termo de sobrevida para pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do tumor primário na mama no câncer de mama metastático parece ser evidente, embora não se possa descartar a influência do viés de seleção de casos. Mesmo que não haja evidência de benefício em termos de sobrevivência, deve avaliar se a abordagem axilar ainda seja justificada pela melhoria da qualidade de vida, redução de células tumorais disseminadas e melhora do prognóstico, mesmo em face de um novo cenário de tratamento no câncer de mama sendo direcionado para cirurgia mínima com margens livres e com menos comorbidades. O raciocínio para endossar um tratamento específico não é apenas baseado em termos de ganho em sobrevida, mas também em outros resultados e desfechos, como os citados.

Pacientes selecionados com melhor prognóstico, jovens, boa resposta à quimioterapia e terapia-alvo, preferencialmente com metástase óssea e não múltipla e com bom status performance podem ser candidatas à abordagem cirúrgica da axila e da mama com benefício no tratamento locorregional e, até mesmo, se não aumentar a sobrevida, pode melhorar o controle local, reduzindo os eventos adversos da progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico. Além disso, não está claro na literatura se a abordagem cirúrgica pode afeta negativamente o desfecho.

A individualização do tratamento e a identificação de um subgrupo de pacientes com indicação de tratamento cirúrgico pode ser um grande ganho no tratamento de pacientes com CMM e mudar o contexto desse subgrupo de pior prognóstico e menor sobrevida de maneira a conduzir tais pacientes de uma realidade de doença incurável para uma de doença cronicada, realidade possivelmente aumentada na era da terapia alvo.

A relação entre abordagem axilar e sobrevida ainda não é bem compreendida, sua indicação pode basear-se no controle local da doença em casos individuais. Também os locais e o número de metástases à distância associadas à resposta ao tratamento sistêmico podem ser um bom indicador se a abordagem cirúrgica pode ser indicada.

O valor da abordagem axilar, radioterapia e cirurgia por tipo e número de metástases em termos de sobrevida geral e livre de doença ainda precisam ser investigados. O impacto real dessas terapias locais-regionais sobre o resultado a longo prazo permanece desconhecido e são necessários ensaios prospectivos randomizados.

## 6. Referências

1. Instituto nacional de câncer - INCA. Mama. Tipos de câncer (acesso em 16 fev 2017). Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer\\_mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama).
2. Instituto nacional de câncer - INCA. Mama. Tipos de câncer (acesso em 24 fev 2018.) Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer\\_mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama).
3. World cancer research fund international -WCRF. Breast cancer statistics (acesso em 24 fev 2018). Disponível em: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>.
4. Instituto nacional de câncer - INCA. Controle do câncer de mama. Conceito e magnitude (acesso em 24 fev 2018). Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controle\\_cancer\\_mama/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude).
5. Instituto nacional de câncer - INCA. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2018. (acesso em 24 fev 2018.) Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
6. Katz A. 100 perguntas chave em Câncer de Mama. 2.ed. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações; 2013.

7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 406: 747-752.
8. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8418-8423.
9. American Joint Committee on Cancer - AJCC. *Cancer Staging Manual*, Eighth Edition, 2017.
10. Andrade DAP, Matthes GZ, Vieira RAC et al. Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. *Einstein (São Paulo)*. 2013; 11(4): 446-450.
11. Onitilo AA; Engel JM; Greenlee RT et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009; (7): 4-13.
12. Instituto de câncer - INCA. Controle do Câncer de Mama. Documento de Consenso. Normas e Recomendações do Ministério da Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2004; 50(2): 77-90.
13. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2743-2749.
14. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO&ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017; 28: 16633.

15. Jinsoo Rhu, Se Kyung Lee, Won Ho Kil, et al. Surgery of primary tumor has survival benefit in metastatic breast cancer with single-organ metastasis, especially bone. *ANZ J Surg.* 2015; 85: 240-244.
16. Quinn EM, Kealy R, O'Meara S, et al. Is there a role for locoregional surgery in stage IV breast cancer? *The Breast* 2015; 24: 32-37.
17. Compton MK, Byrd CC, Garcia-aguilar DR; et al. Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook (acesso em 28 fev 2017). Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.
18. Ruitkamp MF, Ernst LV, van de Poll-Franse K et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *EJSO.* 2009; 35:1146- 1151.
19. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J ClinOncol* 1996; 14:2197.
20. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C et al. Can Locoregional Treatment of the Primary Tumor Improve Outcomes for Women With Stage IV Breast Cancer at Diagnosis? *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2012; 84, (1): 39-45.
21. Pagani O, Senkus E, Wood W et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:4566463.
22. Headon H, Wazir U, Kasem A et al. Surgical treatment of the primary tumor improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2016; 4(5): 8636867.

23. Muzaffar M, Kachare S, Vohra N. Impact of Primary Tumor Surgery in Stage IV Male Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(3):143-149.
24. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120 :9616.
25. Elkhoully EA, Tawfik EA, ELsisy AA. Impact of primary tumor resection on response and survival in metastatic breast cancer patients. *Life Sci J*. 2014;11(7):276-285.
26. San Gang Wu, Feng Yan Li, Yue Chen et al. Therapeutic role of axillary lymph node dissection in patients with stage IV breast cancer: a population based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(3):467-474.
27. Headon H, Wazir U, Kasem A et al. Surgical treatment of the primary tumor improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta analysis. *MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY*. 2016; 4: 863-867.
28. Sofi AA, Mohamed I, Koumaya M et al. Local Therapy in Metastatic Breast Cancer Is Associated With Improved Survival. *American Journal of Therapeutics*. 2013; 20: 4876492.
29. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells versus imaging-predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:640366409.
30. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP et al. Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present with Stage IV Disease is Associated with Improved Survival. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:189361899.

31. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009; 139:1315-1326.
32. Danna EA, Sinha P, Gilbert M et al Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res*. 2004; 64:2205-2211.
33. National comprehensive cancer network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines); 2017 (acesso em 6 abril 2017). Disponível em [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients).
34. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Kimberly J. Van Zee, Monica Morrow and Tari A. King. Stage IV Breast Cancer in the Era of Targeted Therapy. Does Surgery of the Primary Tumor Matter? *Cancer* 2010; 116:1226-1233.
35. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JEA et al. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *EJSO*. 2012; (38): 52-56.
36. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A et al. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *The American Journal of Surgery* (2009) 198, 511-515.
37. Rena Chiotaki, Hara Polioudaki and Panayiotis A. Theodoropoulos. Cancer Stem Cells in Solid and Liquid Tissues of Breast Cancer Patients: Characterization and Therapeutic Perspectives. *Current Cancer Drug Targets*, 2015, 15, 256-269.
38. Khan, S.A; Robert, Lurie, RH. De Novo Stage IV Breast Cancer: Breast Conserving Resection of the Primary Tumor? *Journal of Surgical Oncology* 2014; 110: 51-57.
39. Shien T, Doihara H. Resection of the primary tumor in stage breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5(2): 82-85.

40. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: 1.
41. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:546-53.
42. GIULIANO, A. E. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305:5696575.
43. Donker M, Tienhoven GV, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981 ó 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology.* 2014; 15 (12): 1303-1310.
44. Huang TW, Kuo KN, Chen KH et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg.* 2016; 34: 73-80.
45. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101(4):390-7.
46. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
47. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):675-89.

48. Ballal H, Hunt C, Bharat C, et al. Arm morbidity of axillary dissection with sentinel node biopsy versus delayed axillary dissection. *ANZ J Surg.* 2018 Feb 2. [Epub ahead of print].

**Anexo A** ó Classificação TNM (T- tamanho do tumor; N ó *status* nodal ; M - metástase) de acordo com American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.

| T Category  | T Criteria   |
|-------------|--|
| TX          | Primary tumor cannot be assessed   |
| T0          | No evidence of primary tumor   |
| Tis (DCIS)* | Ductal carcinoma <i>in situ</i>  |
| Tis (Paget) | Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted. |
| T1          | Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension  |
| T1mi        | Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension   |
| T1a         | Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement 1.0-1.9 mm to 2 mm).  |
| T1b         | Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension   |
| T1c         | Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension  |
| T2          | Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension  |
| T3          | Tumor > 50 mm in greatest dimension  |
| T4          | Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4  |
| T4a         | Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4   |
| T4b         | Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma  |
| T4c         | Both T4a and T4b are present   |
| T4d         | Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")  |

\* Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition.

|                    |   |      |  |
|--------------------|---|------|--|
|                    |   | cN2b | Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases   |
|                    |   | cN3  | Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement;<br><i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases;<br><i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement |
| <b>cN Category</b> | <b>cN Criteria</b>  |      |  |
| cNX*               | Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)  | cN3a | Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)  |
| cN0                | No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)  | cN3b | Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)  |
| cN1                | Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)  | cN3c | Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)  |
| cN1mi**            | Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)  |      |  |
| cN2                | Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted;<br><i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases |      |  |
| cN2a               | Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures   |      |  |

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively  
 \*The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.  
 \*\*cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

| pN Category | pN Criteria   |
|-------------|---|
| pNX         | Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)  |
| pN0         | No regional lymph node metastasis identified or ITCs only   |
| pN0(i+)     | ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)   |
| pN0(mol+)   | Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected   |
| pN1         | Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy |
| pN1mi       | Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)  |
| pN1a        | Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm  |
| pN1b        | Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs   |
| pN1c        | pN1a and pN1b combined  |
| pN2         | Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases                            |
| pN2a        | Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)  |

|      |   |
|------|---|
| pN2b | Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes  |
| pN3  | Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes |
| pN3a | Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes  |
| pN3b | pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b  |
| pN3c | Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes   |

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes.

| M Category | M Criteria  |
|------------|---|
| M0         | No clinical or radiographic evidence of distant metastases*   |
| cM0(i+)    | No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases |
| M1         | Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)   |

\* Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

| When T is... | And N is... | And M is... | Then the stage group is... |
|--------------|-------------|-------------|----------------------------|
| Tis          | N0          | M0          | 0                          |
| T1           | N0          | M0          | IA                         |
| T0           | N1mi        | M0          | IB                         |
| T1           | N1mi        | M0          | IB                         |
| T0           | N1          | M0          | IIA                        |
| T1           | N1          | M0          | IIA                        |
| T2           | N0          | M0          | IIA                        |
| T2           | N1          | M0          | IIB                        |
| T3           | N0          | M0          | IIB                        |
| T0           | N2          | M0          | IIIA                       |
| T1           | N2          | M0          | IIIA                       |
| T2           | N2          | M0          | IIIA                       |
| T3           | N1          | M0          | IIIA                       |
| T3           | N2          | M0          | IIIA                       |
| T4           | N0          | M0          | IIIB                       |
| T4           | N1          | M0          | IIIB                       |
| T4           | N2          | M0          | IIIB                       |
| Any T        | N3          | M0          | IIIC                       |
| Any T        | Any N       | M1          | IV                         |

## Anexo B ó Comprovante de submissão do artigo para a revista

**ANNALS OF SURGERY**  
A Weekly Journal of Surgical Science Since 1885

Editorial Manager  
Role: Author | Username: Fabiana Lisboa

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW  
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

---

Submissions Being Processed for Author Fabiana Christina Araújo Pereira Lisboa Lisboa, M.D

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

| Action                       | Manuscript Number | Title  | Initial Date Submitted | Status Date        | Current Status       |
|------------------------------|-------------------|--|------------------------|--------------------|----------------------|
| <a href="#">Action Links</a> |                   | AXILLARY SURGICAL APPROACH IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS | Aug 10 2018 3:57PM     | Aug 10 2018 3:57PM | Submitted to Journal |

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)