



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Flávia Oliveira Macedo

Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama estadiamento clínico T1-T2N0M0:
complicações pós-operatórias e sobrevida em uma coorte hospitalar de mulheres do Rio de
Janeiro

Rio de Janeiro

2015

Flávia Oliveira Macedo

Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama estadiamento clínico T1-T2N0M0:
complicações pós-operatórias e sobrevida em uma coorte hospitalar de mulheres do Rio de
Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área Saúde Pública e Meio Ambiente e subárea de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Ilce Ferreira
Coorientadora: Anke Bergmann

Rio de Janeiro

2015

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

M141a Macedo, Flavia Oliveira.

Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama estadiamento clínico T1-T2N0M0: complicações pós-operatórias e sobrevida em uma coorte hospitalar de mulheres do Rio de Janeiro./ .Flavia Oliveira Macedo -- 2015.

134 f. : tab. ; graf.

Orientador: Ilce Ferreira
Anke Bergmann

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Neoplasias da Mama-complicações. 2. Biópsia de Linfonodo Sentinela. 3. Excisão de Linfonodo. 4. Sobrevida. 5. Intervalo Livre de Doença. 6. Complicações Pós-Operatórias. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.994

Flávia Oliveira Macedo

Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama estadiamento clínico T1-T2N0M0:
complicações pós-operatórias e sobrevida em uma coorte hospitalar de mulheres do Rio de
Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área Saúde Pública e Meio Ambiente e subárea de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 08 de dezembro de 2015

Banca Examinadora

Dr. Afrânio Coelho de Oliveira
Dra. Rosalina Jorge Koifman
Dra. Ilce Ferreira da Silva
Dra. Anke Bergmann

Rio de Janeiro

2015

Dedico este trabalho aos meus pais, Orlando e Maria que com muita coragem lutaram para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela sua fidelidade. “Se podes?”, disse Jesus. “Tudo é possível àquele que crê”.
(Marcos 9: 23).

Ao meu amado marido André, pelo amor, apoio, compreensão e paciência, nunca me deixando desistir. Saiba que você é a inspiração para todas as minhas conquistas.

Aos meus pais (Orlando e Maria), irmão (André) e cunhada (Míriam), pelo incentivo, crédito, amor e por sempre estarem presentes em cada segundo da minha vida.

À minha família que estiveram, de longe ou de perto, incentivando e acreditando no meu potencial.

Às minhas orientadoras Ilce Ferreira e Anke Bergmann, pela orientação, paciência, ensinamentos, conselhos e incentivos para o meu crescimento profissional.

Às minhas queridas amigas do setor de Fisioterapia do HCIII/INCA, pela disponibilidade em ajudar, incentivar e me escutar nos momentos mais difíceis deste mestrado.

À todos os funcionários do HCIII/INCA, pela ajuda e colaboração na realização deste trabalho.

À Laís e Letícia, pela ajuda durante a coleta dos dados.

Aos professores do Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, pelos valiosos ensinamentos.

Aos meus companheiros de Mestrado, em especial Hayra, Thales e Aline. Vocês tornaram essa jornada mais leve e mais divertida.

Aos meus queridos amigos e amigas que participaram de alguma forma deste momento da minha vida, entendendo minha ausência em momentos especiais.

A todos, que mesmo não citados aqui, estiveram em minha vida, orando e me incentivando a seguir adiante para a realização deste sonho.

“E quando você pensar em desistir, lembre-se dos motivos que te fizeram aguentar até
agora”

Sharpie Thoughts

RESUMO

Introdução: As preocupações relacionadas ao prognóstico e qualidade de vida das pacientes com estadiamento precoce sem comprometimento linfonodal têm aumentado, especialmente no que se refere à abordagem cirúrgica axilar, devido ao aumento do diagnóstico precoce e avanços no tratamento do câncer de mama. Enquanto a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) tem se mostrado eficiente e mais protetora do que a linfadenectomia axilar (LA) na incidência de complicações, ainda existem preocupações relacionadas a sobrevida das pacientes, principalmente na presença das micrometástases linfonodais. **Objetivo:** Caracterizar a incidência de complicações pós-operatórias em mulheres com câncer de mama classificação T1-T2N0M0, e determinar a sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) de mulheres diagnosticadas e tratadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2007 a 2009 segundo a abordagem cirúrgica axilar (BLS e LA). **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional de uma coorte de 933 mulheres com diagnóstico clínico T1-2N0M0 atendidas no Hospital de Câncer III do Instituto Nacional de Câncer, no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2009, e seguidas por um período de 60 meses. A coleta de dados foi realizada com base na análise do Registro Hospitalar de Câncer, dos prontuários físicos e/ou eletrônicos das pacientes e da ficha de avaliação do Serviço de Fisioterapia do HC-III/INCA. Dentre as informações avaliadas, constaram as características sociodemográficas, clínicas, de hábitos de vida, tratamentos empregados e variáveis de desfecho. As variáveis de desfecho serão àquelas referentes às complicações pós-cirúrgicas no membro superior afetado, status da doença (resposta ao tratamento e recidiva) e de status vital. **Resultados:** A coorte foi dividida em 683 mulheres submetidas à BLS, 144 à BLS seguida de LA e 106 pacientes receberam LA diretamente. Após 5 anos de seguimento, foram observadas SG e SLD similares entre as pacientes submetidas a BLS quando comparada as que receberam LA (BLS + LA e LA diretamente), independente da idade e do estadiamento (SG: 96,2% vs 93,4%; HR: 0,72; IC95% 0,37-1,40; SLD: 93,7% vs 92,3%; HR: 0,95; IC95% 0,53 – 1,70). Nas pacientes que apresentavam micrometástases, SG e SLD foram maiores nas mulheres que foram submetidas à BLS (SG: 93,3%; SLD: 100%) quando comparada as que realizaram BLS seguida de LA (SG: 87,5%; SLD: 90,7%), porém sem significância estatística. As mulheres submetidas à BLS apresentaram uma estimativa de risco de complicações pós-operatórias significativamente menores quando comparadas às mulheres submetidas a LA (síndrome da rede axilar: 6,0% vs 22,5%; OR: 0,37 IC95% 0,21 - 0,63; alteração de sensibilidade: 45,2% vs 89,8%; OR: 0,10 IC95% 0,06 – 0,16; escápula alada: 9,1% vs 50,0%; OR: 0,12 IC95% 0,08 – 0,18; seroma: 28,5% vs 69,4%; OR: 0,32 IC95% 0,22 – 0,47; infecção de ferida: 3,8% vs 12,9%; OR: 0,38 IC95% 0,22 – 0,70; linfedema: 3,2% vs 56,7%; HR: 0,23 IC95% 0,11 – 0,48). **Conclusão:** Em pacientes com câncer de mama estadiamento T1-T2N0M0, aquelas que foram submetidas à BLS apresentaram sobrevida global e sobrevida livre de doença em 60 meses estatisticamente semelhante àquelas submetidas à LA após BLS e LA diretamente. Observou-se ainda que em mulheres com micrometástase em linfonodo, não há diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global e livre de doença em 60 meses, em mulheres submetidas à BLS comparadas àquelas submetidas à BLS seguida de LA. Por fim, BLS se mostrou como um fator de proteção independente para complicações como seroma, infecção, SRA, alteração de sensibilidade, escápula alada e linfedema quando comparada à LA.

Palavras-chave: Câncer de mama; Biópsia do Linfonodo Sentinela; Linfadenectomia Axilar; Sobrevida Global; Sobrevida Livre de Doença; Complicações Pós-operatórias.

ABSTRACT

Background: With increased early detection and advances in treatment of breast cancer, concerns related to the prognosis and quality of life of patients with early stage have increased without lymph node involvement, especially with respect to the axillary approach. However, while the sentinel lymph node biopsy (BLS) it has proved so efficient and more protective than the axillary lymphadenectomy (LA) in the incidence of complications, there are still concerns about the survival of patients, especially in the presence of lymph node micrometastase.

Objective: To characterize the incidence of postoperative complications in women with breast cancer classification T1 and T2N0M0, according to axillary surgical approach, and determine overall survival and disease-free survival of women diagnosed and treated at the National Cancer Institute (INCA) between 2007-2009. **Methods:** Observational study of a cohort of 933 women with clinical diagnosis T1-2N0M0 treated at Hospital Cancer-III of the National Cancer Institute (HC-III / INCA) in 2007-2009, and followed by a period of 60 months. Data collection was based on analysis of the Hospital Registry Cancer, the physical and/or electronic records of patients - HCIII/INCA and clinical evaluation form the Physical Therapy Service of the HC-III/INCA. Among the evaluated information included sociodemographic, clinical, lifestyle habits, implemented treatments and outcome variables. The outcome variables will be those related to post-surgical complications in the affected upper limb, disease status (response to treatment and relapse) and vital status. **Results:** The cohort was divided into 683 women undergoing SLNB, 144 to SLNB followed by AL and 106 patients received AL directly. After 5 years of follow-up was observed OS (96,2% vs 93,4%; HR: 0,72; IC95% 0,37-1,40) e DFS (93,7% vs 92,3%; HR: 0,95; IC95% 0,53 – 1,70) similar among patients undergoing SLNB compared to those receiving AL, regardless of age and staging. In patients with micrometastases, OS (93.3% vs 87.5%) and DFS (100% vs 90.7%) were higher in women who underwent SLNB compared those receiving SLNB followed by AL, but without statistical significance. Women undergoing SLNB estimate showed a significantly lower risk of postoperative complications when compared to women undergoing AL (axillary web syndrome: 6,0% vs 22,5%; OR: 0,37 IC95% 0,21 - 0,63; paresthesia: 45,2% vs 89,8%; OR: 0,10 IC95% 0,06 – 0,16; winged scapula: 9,1% vs 50,0%; OR: 0,12 IC95% 0,08 – 0,18; seroma: 28,5% vs 69,4%; OR: 0,32 IC95% 0,22 – 0,47; wound infection: 3,8% vs 12,9%; OR: 0,38 IC95% 0,22 – 0,70; lymphedema: 3,2% vs 56,7%; HR: 0,23 IC95% 0,11 – 0,48). **Conclusion:** In patients with breast cancer stage T1-T2N0M0 cancer, those who underwent BLS showed overall survival and disease-free survival at 60 months statistically similar to those submitted to AL after SLNB and LA directly. It was also observed that in women with lymph node micrometastasis, there is no statistically significant differences the overall and disease-free survival at 60 months in women undergoing SLNB compared to those submitted to SLNB followed by AL. Finally, the SLNB has shown to be an independent protective factor for complications such as seroma, wound infection, axillary web syndrome, paresthesia, winged scapula and lymphedema.

Keywords: Breast cancer; Sentinel Lymph Node Biopsy; Axillary Lymphadenectomy; Overall survival; Disease-free survival; Postoperative complications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Diagrama 1 – Etapas do estudo.....	50
------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sócio-demográficas, hábitos de vida (tabagismo e etilismo) e <i>status</i> nutricional segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	63
Tabela 2 – Distribuição das variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e de tratamento segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	64
Tabela 3 – Distribuição das variáveis <i>status</i> vital, recidiva e outro primário segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	66
Tabela 4 – Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis sócio-demográficas, de hábitos de vida e <i>status</i> nutricional da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 - 2009).....	67
Tabela 5 – Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas, de tratamento e <i>status</i> da doença da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	68
Tabela 6 – Análise bruta e ajustada do risco de óbito da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	70
Tabela 7 – Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis sócio-demográficas, de hábitos de vida e <i>status</i> nutricional da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	72
Tabela 8 – Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e de tratamento da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	73
Tabela 9 – Análise bruta e ajustada do risco de recidiva da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	75
Tabela 10 - Sobrevida global e livre de doença do status linfonodal histopatológico em 60 meses segundo à abordagem axilar na subcoorte de mulheres que foram submetidas à BLS.....	76

Tabela 11 – Distribuição das complicações (ferida operatória e membro superior homolateral à cirurgia) segundo a abordagem axilar.....	78
Tabela 12 - Análise bruta das complicações pós-operatórias de membro superior homolateral à cirurgia segundo as variáveis sóciodemográficas, clínicas, imunohistoquímicas e de tratamento.....	79
Tabela 13 - Efeito da abordagem axilar no risco de síndrome da rede axilar (modelo preditor).....	81
Tabela 14 - Efeito da abordagem axilar no risco de alteração de sensibilidade (modelo preditor).....	82
Tabela 15 - Efeito da abordagem axilar no risco de escápula alada (modelo preditor).....	82
Tabela 16 - Incidência Cumulativa de Linfedema em 12, 36 e 60 meses após cirurgia segundo abordagem axilar e demais variáveis.....	83
Tabela 17 - Análise Bruta de linfedema em membro superior homolateral à cirurgia segundo as variáveis sóciodemográficas, clínicas e de tratamento.....	85
Tabela 18 - Efeito da abordagem axilar no risco de linfedema (modelo final) das 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	87
Tabela 19 – Análise bruta das complicações de ferida operatória segundo variáveis sóciodemográficas, clínicas e de tratamento.....	88
Tabela 20 – Efeito da abordagem axilar no risco de infecção de ferida cirúrgica.....	90
Tabela 21 – Efeito da abordagem axilar no risco de seroma.....	90
Tabela 22 - Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	123
Tabela 23 – Análise bruta e ajustada do risco de óbito segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	123
Tabela 24 - Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	123

Tabela 25 – Análise bruta e ajustada do risco de recidiva segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009).....	123
---	-----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS.....	40
Quadro 2. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em BLS com ou sem micrometástase	42
Quadro 3. Principais características dos ensaios clínicos randomizados que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS.....	45
Quadro 4. Definição e classificação das variáveis sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas.....	53
Quadro 5. Definição e classificação das variáveis referentes ao tipo de tratamento implementado e aos desfechos avaliados.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS – Alteração de Sensibilidade
ASCO - American Society of Clinical Oncology
AJCC - Comitê Americano do Câncer
BIRADS - Breast Imaging Reporting and Data System
BLS – Biópsia do Linfonodo Sentinela
CK – Citoqueratina
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CTI – Células Tumorais Isoladas
EA – Escápula Alada
EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidermal
ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública
HER2 – fator de crescimento epidermal humano
HMT – Hormonioterapia
HR – Hazard Ratio
IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IC 95% - Intervalo de Confiança 95%
INCA – Instituto Nacional de Câncer
IMC – Índice de Massa Corporal
IMT – Imunoterapia
LA – Linfadenectomia Axilar
MIC – Micrometástase
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
OR – Odds Ratio
QT – Quimioterapia
RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional
RE – Receptor de Estrogênio
RP – Receptor de Progesterona
RT – Radioterapia
SEER - Surveillance Epidemiology and End Results
SG – Sobrevida Global

SLD – Sobrevida Livre de Doença

SRA – Síndrome da Rede Axilar

TNM – Classificação de Tumores Malignos

UICC – União Internacional do Controle do Câncer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE MAMA.....	19
2.2. SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.....	21
2.3. CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA.....	22
2.4. O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA INICIAL.....	26
2.5. INCIDÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	31
2.6. FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA.....	34
3. JUSTIFICATIVA.....	47
4. OBJETIVOS.....	48
4.1. GERAL.....	48
4.2. ESPECÍFICOS.....	48
5. METODOLOGIA.....	48
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	48
5.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	51
5.3. COLETA DE DADOS.....	52
5.4. CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	53
5.5. DEFINIÇÃO DOS DESFECHOS.....	58
5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	59
5.7. RECURSOS FINANCEIROS.....	60
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	60
7. RESULTADOS.....	61
8. DISCUSSÃO.....	91
9. CONCLUSÃO.....	101
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101

REFERÊNCIAS.....103

ANEXOS.....123

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a localização tumoral mais frequente e a principal causa de morte por neoplasia entre as mulheres no mundo todo, com uma incidência variando de 31.3/100.000 mulheres nos países menos desenvolvidos a 73.4/100.000 mulheres nos países mais desenvolvidos em 2012 (Ferlay et al, 2013). No Brasil, a taxa de incidência padronizada por idade é 59.4/100.000, enquanto a taxa de mortalidade chega a 14.3/100.000 mulheres. Essas taxas variam de acordo com o grau de desenvolvimento econômico das cidades e das regiões do país, com incidência variando de 91,8/100.000 encontradas em Porto Alegre até 49,6 em Cuiabá (RCBP-INCA, 2010). Já as taxas de mortalidade variam de 2,43/100.00 no Acre até 21,43/100.000 mulheres no Rio de Janeiro entre 2007-2011 (Brasil-INCA, 2013).

A mamografia é o principal método de rastreamento e tem o objetivo de detectar o câncer de mama em um estágio inicial, possibilitando a redução das complicações do tratamento e impactando na sobrevida e mortalidade dessa doença (Youlten et al, 2012). No entanto, existem outros métodos diagnósticos que auxiliam na detecção precoce do câncer de mama e/ou na complementação dos achados mamográficos, como o exame clínico das mamas, a ultrassonografia, a punção aspirativa por agulha fina, a biópsia por agulha grossa e a biópsia cirúrgica, e em alguns casos é necessária a utilização da Ressonância Magnética. (Kolb et al, 2002; Moy et al, 2002; Tavassoli e Devilee, 2003; Bombardieri et al, 2008; Moy et al, 2002; Sardanelli et al, 2010).

As neoplasias de mama têm apresentação clínico-patológica e comportamento biológico extremamente heterogêneo. O conhecimento dos aspectos morfológicos, moleculares e bioquímicos tem sido importante no sentido de auxiliar nas estratégias de tratamento local e sistêmico (Yenidunya et al, 2011). O câncer de mama apresenta diversas formas de classificação, como tipo histológico, grau histológico, classificação clínica pelo sistema TNM (T - tamanho do tumor; N - número de linfonodos acometidos; M - metástase à distância). Além disso, existe a classificação por subtipos moleculares, que é um novo sistema de classificação biológico baseado na expressão dos receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), fator-2 de crescimento epidermal humano (HER2) e KI-67 (Goldhirsch et al, 2011).

A abordagem terapêutica do câncer de mama consiste de procedimento cirúrgico e de técnicas adjuvantes, que incluem a radioterapia, a quimioterapia, a hormonioterapia e a imunoterapia (American Cancer Society, 2011). As opções de tratamento do câncer de mama são

dependentes da caracterização clínica e patológica do tumor, não sendo uniformemente eficaz para todos os subtipos de células malignas do câncer de mama. Todos esses procedimentos são agressivos e acarretam conseqüências físicas e emocionais desfavoráveis à vida da mulher (Griffiths et al, 2012).

Atualmente a avaliação prognóstica de pacientes com câncer de mama pode ser baseada em fatores clássicos como a idade, o tamanho do tumor, o status nodal, o grau histológico, a abordagem terapêutica, os receptores hormonais e a expressão do receptor de fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) (Pacelli et al, 2013; Glechner et al, 2012).

Dentro das modalidades de abordagens cirúrgicas axilares existem a linfadenectomia axilar (LA) e a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) que são métodos de estadiamento axilar. A primeira apesar de reduzir o risco de recorrência regional e a necessidade de radioterapia, está associada ao aumento das morbidades pós-operatórias precoces e tardias, incluindo infecção da ferida, formação de seroma, limitação dos movimentos do braço, diminuição da força muscular, alteração da sensibilidade, dor e linfedema. A segunda marca o avanço do tratamento cirúrgico da mama e é o método preferido de estadiamento em câncer de mama em pacientes com axila clinicamente negativa com classificação T1 ou T2 (tumor menor ou igual a 3,0 cm) e está associada à menor morbidade. (Lyman et al, 2005).

Embora alguns estudos relatem a presença de morbidades em mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela, as freqüências são menores do que na linfadenectomia axilar (Barranger et al, 2005; Husen et al, 2006; Langer et al, 2007; Bafford et al, 2010; Kootstra et al, 2013). Além disso, essas morbidades geralmente não permanecem por longo período após a cirurgia (em média de 3 a 6 meses), com exceção das deficiências sensoriais que podem permanecer por um período de até cinco anos (Baron et al, 2006).

Além de estar associada à menor morbidade comparada à linfadenectomia axilar, alguns estudos mostram que a BLS também pode resultar em estadiamento mais preciso, melhor controle da doença axilar e melhora da sobrevida (Bilimoria et al, 2009; Giuliano et al, 2011; Cortesi et al, 2012; Cyr et al, 2012; Meiers et al, 2013; Galimberti et al, 2013). No entanto, outros estudos mostraram uma freqüência de micrometástases em linfonodo sentinela em torno de 4 a 6,6% (Ahmed et al, 2013; Grabau et al, 2013; Karam et al, 2013; Maaskant-Braat et al, 2011; Gojon et al, 2014), que poderiam resultar em maior recorrência locorregional e à distância, e possivelmente em menor sobrevida global e livre de doença entre pacientes submetidas à biópsia

do linfonodo sentinela quando comparadas aos pacientes que sofreram linfadectomia axilar, já que a presença de micrometástase em linfonodo sentinela pode indicar envolvimento de linfonodos não sentinela (Wasif et al, 2010).

No Rio de Janeiro, o Hospital de Câncer III/INCA concentra o tratamento da maioria dos casos de câncer de mama registrados na região metropolitana do Estado, oferecendo uma base de dados rica para a exploração da questão das complicações pós-operatórias, recorrência e sobrevida dessas pacientes. Neste contexto surgiu a oportunidade de realização deste estudo, tendo como base o banco de dados do serviço de fisioterapia, o prontuário físico e as bases de dados eletrônicas do Hospital de Câncer –III/INCA. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo estimar a magnitude da associação entre a abordagem cirúrgica axilar e as complicações pós-operatórias crônicas, a recidiva, e sua influência na sobrevida das pacientes com câncer de mama, classificação clínica T1 e T2 N0M0, diagnosticadas e tratadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2007 a 2009.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública no mundo todo, uma vez que sua incidência varia de 31.3/100.000 mulheres nos países menos desenvolvidos a 73.4/100.000 mulheres nos países mais desenvolvidos em 2012 (Ferlay et al, 2013). Por outro lado, a taxa de mortalidade por esta neoplasia varia de 14.9/100.000 mulheres nos países mais desenvolvidos a 11.5/100.000 mulheres nos países menos desenvolvidos (Ferlay et al, 2013). Embora as taxas de incidência de câncer de mama em regiões em desenvolvimento sejam mais baixas do que em regiões desenvolvidas (Ferlay et al, 2010), as taxas de mortalidade geralmente são altas, sugerindo uma relação inversa entre a mortalidade por câncer de mama e o desenvolvimento econômico do país (Jemal et al, 2011; Ferlay et al, 2013).

Na América do Sul, no período de 1998-2002, foram observadas altas taxas de incidência na parte sul do continente (Argentina - 85.7/100.000 mulheres) e baixas na parte norte (Colômbia - 47.5/100.000 mulheres; Equador - 30.7/100.000 e Peru - 29.4/100.000). Esse padrão heterogêneo na incidência do câncer de mama pode estar ocorrendo devido às grandes diferenças no desenvolvimento econômico entre os países latino-americanos (Curado, 2011).

Um estudo realizado por Autier et al (2010) com 30 países europeus utilizando o banco de dados de mortalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS), observou distinções importantes nas tendências temporais de câncer de mama, bem como diferenças nas alterações de mortalidade com a idade. Os autores observaram que de 1980 a 2006, houve uma redução média de 19% na mortalidade por câncer de mama, variando de uma redução de 45% na Islândia a um aumento de 17% na Romênia. A mortalidade por câncer de mama diminuiu mais de 20% em quinze países, e a redução tende ser maior em países com maior mortalidade em 1987-1989. A Inglaterra e País de Gales, Luxemburgo e Escócia apresentaram a segunda, terceira e quarta maiores reduções (35%, 34% e 30%, respectivamente). Na França, Finlândia e Suécia, a mortalidade diminuiu 11%, 12% e 16%, respectivamente. Em relação aos países da Europa Central não ocorreu aumento ou redução durante o período. As tendências de queda na mortalidade tiveram início entre 1988 e 1996; houve uma redução persistente de 1999 a 2006, indicando que estas tendências podem continuar. As alterações médias nos grupos etários foram -37% (variação de -76% a -14%) em mulheres com idade inferior a 50 anos, -21% (-40% a 14%) em mulheres com 50-69 anos de idade, e -2% (-42% a 80%) em mulheres com idade igual ou superior a 70 anos (Autier et al, 2010).

No Brasil o câncer de mama é o mais freqüente entre as mulheres e a maior causa de morte por neoplasia na população feminina, de tal forma que em 2012 a taxa de incidência padronizada por idade no país foi de 59.4/100.000 mulheres, enquanto a taxa de mortalidade chegou a 14.3/100.000 mulheres (Ferlay et al, 2013). Além disso, vêm sendo observado um aumento da mortalidade ao longo do tempo no país. Em um estudo de tendência de mortalidade por câncer de mama realizado no Brasil, com base no sistema de mortalidade do Ministério da Saúde, foi observado que a taxa de mortalidade padronizada por idade apresentou uma tendência de incremento de 9,2 para cada 100.000 mulheres em 1980 para 11,3 para cada 100.000 mulheres no ano de 2009 (Freitas- Junior et al. 2012).

Atualmente sabe-se que os principais fatores que influenciam o padrão da mortalidade por câncer de mama são a qualidade e acesso ao tratamento, além da cobertura e eficiência da detecção precoce desta neoplasia (Jemal et al, 2011). No entanto, existem evidências de que, a nível populacional, o rastreamento mamográfico em mulheres de 40-59 anos não reduz a mortalidade por câncer de mama em situações em que a terapia adjuvante esteja disponível (Miller et al, 2014). Embora seja observada uma sobrevida maior após o diagnóstico das

mulheres submetidas à mamografia, comparadas àquelas submetidas apenas ao exame clínico das mamas, esta diferença tem sido atribuída ao viés de avanço diagnóstico e ao sobrediagnóstico do câncer de mama, que varia entre 22-30% (Miller et al, 2014; Gotzche et al, 2011). Por outro lado, a análise dos programas do Reino Unido e da Suécia estimou que, para cada caso sobrediagnosticado, cerca de 2 a 2,5 vidas são salvas pela identificação precoce (Duffy et al, 2010).

No Brasil, a situação não é diferente, pois apesar de ter ocorrido melhora no padrão de cobertura utilizando a mamografia para detecção precoce do câncer de mama desde 2004, ainda não tem sido possível observar um resultado efetivo na redução das taxas mortalidade na população (Fonseca et al, 2010). Entretanto, este método ainda é adotado como medida de detecção precoce em função da melhora na sobrevida, que parece estar ligado ao fato da mamografia permitir o diagnóstico de tumores impalpáveis (em média 1,4cm), conferindo uma sobrevida em 25 anos maior (70,6% vs 62,8%), quando comparadas ao tumores palpáveis (\geq 2cm) no mesmo período de tempo (Miller et al, 2014).

2.2. SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

A sobrevida do câncer de mama é influenciada não apenas pelas características da doença, mas também pela qualidade e eficiência dos programas de detecção precoce, e do tratamento (Berry *et al*, 2005). Desta forma, é possível observar uma relação direta entre o desenvolvimento econômico dos países e a sobrevida do câncer de mama. Ou seja, quanto mais desenvolvido o país, maior a sobrevida encontrada para esta neoplasia (Jemal et al, 2011).

A sobrevida global em cinco anos encontrada nos estudos de base hospitalar realizados no Brasil variou de acordo com a região estudada. De acordo com esses estudos, se observou uma sobrevida estimada de 61% em Belém/PA (Pereira, 2001), enquanto no Rio de Janeiro (1995-1996) foi de 75% (Mendonça et al, 2004), e nas cidades de Florianópolis/SC (2000-2002), Juiz de Fora/MG (1998-2000) e Santa Maria/RS (1980-2000), as sobrevidas foram de 76%, 81% e 87%, respectivamente (Schneider et al, 2009; Guerra et al, 2009; Moraes et al, 2006). Essas diferenças podem ser explicadas tanto pelas diferenças entre a qualidade e acesso ao rastreamento e tratamento das populações estudadas, quanto pelas diferenças metodológicas de cada estudo, pelo tipo de população do estudo e pelo período de recrutamento dos casos.

O acesso ao rastreamento mamográfico do câncer de mama em estádios iniciais e o tratamento permitem uma abordagem menos agressiva e mais eficaz, contribuindo para aumento da sobrevida na população-alvo. Em um estudo realizado entre as pacientes atendidas no INCA, no Rio de Janeiro, foi observado que a sobrevida global em cinco anos no período de 1992-1996 foi de 52%, considerando conjuntamente os diferentes estágios da doença (Brasil, 2006). No entanto, outro estudo realizado na mesma instituição com 384 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante sem comprometimento de linfonodos axilares, no mesmo período, apresentou uma sobrevida global de 5 anos de 80% e tempo médio de sobrevida de 54 meses (IC95%: 53-55) (Eisenberg, 2004). Embora as estimativas de sobrevida sejam muito distintas, elas podem ser explicadas pelo fato de que no primeiro estudo foram selecionadas pacientes de diferentes estádios da doença; enquanto no segundo foram apenas recrutadas pacientes com linfonodos axilares negativos, ou seja, pacientes com estadiamentos menos avançados.

O efeito benéfico do rastreamento é mediado pelo seu efeito na primeira geração de fatores prognósticos: tamanho do tumor, grau histológico, e status do linfonodo axilar. Em termos do tamanho do tumor e status linfonodal, o mecanismo básico pelo qual o rastreamento se torna uma medida de impacto contra a mortalidade por câncer de mama se resume a: 1. À medida que o tamanho do tumor aumenta, o risco de invasão linfonodal se eleva; 2. O tamanho do tumor e status linfonodal são preditores significativos de recidiva e óbito; 3. A elevada cobertura dos programas de detecção precoce reduz o tamanho tumoral e comprometimento linfonodal na população coberta; 4. Portanto, o tamanho do tumor e o status linfonodal expressam quantitativamente e em qual extensão o diagnóstico tem sido precoce; 5. Para que o rastreamento seja efetivo, o tempo de diagnóstico precisa ser em fase precoce da história natural da doença, especialmente em pacientes de alto risco (Tabár et al, 1999).

2.3. CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

As neoplasias de mama têm apresentação clínico-patológica e comportamento biológico extremamente heterogêneo, em parte pela variedade de tecidos envolvidos na gênese das lesões epiteliais, mesenquimais e mioepiteliais, em parte pela composição genética de cada tipo histológico (Yenidunya et al, 2011).

É aceitável que o modelo atual do câncer de mama humano seja representado por um modelo de multi-estágios linear, que começa com atipia epitelial plana, avança para hiperplasia

ductal atípica, evolui para carcinoma ductal *in situ* e culmina com a fase potencialmente letal de carcinoma ductal invasivo. Essas lesões podem fazer parte de um espectro de doenças neoplásicas da mama ou uma interface entre algumas condições de doenças benignas e malignas da mama. Entretanto, essas lesões podem não ser a base de explicação ou a base de desenvolvimento de todas as formas de câncer de mama (Iarc, 2013). Desta forma, o conhecimento dos aspectos morfológicos, moleculares e bioquímicos tem sido importante no sentido de auxiliar nas estratégias de tratamento local e sistêmico (Yenidunya et al, 2011).

A classificação histológica baseia-se em características celulares e padrão de crescimento de células sem considerar o local de origem da neoplasia, como ductal ou lobular e se apresentam na forma *in situ* ou invasiva (Fitzgibbons et al, 2000; Travassoli et al, 2003). O tipo mais comum de câncer não invasivo é o ductal *in situ*, que se limita à membrana basal dos ductos (Henry-Tillman e Klimberg 2000). Dentre os carcinomas invasivos, o tipo mais frequente é o ductal, seguido de longe pelo carcinoma lobular. Entre os tipos especiais, alguns têm comportamento biológico mais favorável em relação ao tipo ductal, como os carcinomas tubular, mucinoso do tipo colóide, cribriforme infiltrativo, secretor e adenocístico, enquanto outros têm comportamento mais agressivo, tais como o metaplásico e o micropapilar invasivo (Di saverio et al, 2008; NCCN, 2011; Bombardieri, Bonadonna e Gianni, 2008).

Os carcinomas invasivos são classificados de acordo com o grau de diferenciação celular. Esta graduação busca estimar o quanto as células neoplásicas se distanciam de um fenótipo normal (Rakha et al, 2010). Dentre os sistemas mais usuais de graduação histológica, destacam-se a classificação de Scarff-Bloom-Richardson, o sistema de graduação nuclear de Fisher e o sistema de Nottingham. Em todos eles, o aumento do grau é associado a piores desfechos clínicos (Harris et al, 2004).

A *Union for International Cancer Control* (UICC) utiliza o sistema de Nottingham para graduação histológica. Nesse sistema de três parâmetros são avaliados: o arranjo tubular, o pleomorfismo nuclear e a contagem mitótica presente na análise microscópica tumoral. A pontuação numérica de 1 a 3 (grau 1: tumor bem diferenciado; grau 2: tumor moderadamente diferenciado; grau 3: tumor com pouca diferenciação) é utilizada para assegurar que cada um dos fatores seja avaliado individualmente. (Elston et al, 1991; Rakha et al, 2010).

O sistema clínico mais comum para descrever a extensão do câncer de mama é o TNM, proposto pela UICC (Anexo II). Neste sistema, T categoriza o tamanho do tumor, em

centímetros; N indica o número de linfonodos acometidos e M informa se o tumor se estende a outros órgãos à distância. A classificação patológica é aquela designada como pTNM (UICC, 2009).

A classificação histopatológica do tumor requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. As categorias pT correspondem às categorias T. A classificação histopatológica dos linfonodos requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I) que incluirá 6 ou mais linfonodos. Caso os linfonodos sejam negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0. Se a classificação patológica é baseada somente em biópsia do linfonodo sentinela (BLS), deve ser designado como (sn). Já as categorias pM correspondem às categorias M (UICC, 2009).

O estadiamento é a combinação das categorias TNM, levando a cinco estágios do câncer de mama que podem definir o tratamento segundo a gravidade e o alcance do tumor. Essa classificação varia do estágio 0, que se refere a TisN0M0, até estágio IV, que refere a qualquer T, qualquer N e M1 (Anexo III).

Embora o sistema de classificação clínica e histopatológica convencional seja indispensável para o diagnóstico acurado do câncer de mama, eles nem sempre fornecem informações suficientes para avaliar as características biológicas de um tumor individual e para a seleção do tratamento. De fato, é bem conhecido que tumores do mesmo subtipo histológico podem ter trajetórias biológicas bem diferentes. Recentemente, o consenso internacional St. Galen propôs um novo sistema de classificação biológico intrínseco baseado na expressão dos receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), fator-2 de crescimento epidermal humano (HER2), p53 e KI-67 (Goldhirsch et al, 2011).

Este sistema de classificação categoriza os carcinomas de mama invasivos nos seguintes subtipos moleculares distintos: luminal A, luminal B, HER2, basal-like, mama-normal *símile*, e *claudin-low*. Estes subtipos moleculares diferem no que diz respeito a seus padrões de expressão gênica, características clínicas, resposta para o tratamento e prognóstico (Colombo et al, 2011; Schnitt, 2010; Eroles et al., 2011; Rivenbark et al, 2012).

O luminal A é o subtipo mais comum, representando 50 a 60% de todos os casos. É caracterizado pela expressão de genes ativados por fatores de transcrição tipicamente expressos

no epitélio luminal dos ductos mamários. Representam todos os casos de carcinoma lobular in situ, como também os carcinomas lobulares infiltrativos. O perfil imunohistoquímico é caracterizado pela expressão de receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), gene linfoma de células B2 (Bcl-2) e citoqueratina CK8/18, ausência da expressão do receptor HER2, baixa taxa de proliferação medida pelo Ki67 (inferior a 14%) e baixo grau histológico (Eroles et al, 2011; Voduc et al, 2010; Colleoni, 2011).

O subtipo luminal B é considerado relativamente raro e caracterizado por amplificação e/ou superexpressão do gene HER2 e RE positivo. Corresponde a 10-20% dos cânceres de mama e, se comparados ao luminal A são mais agressivos, com maior grau histológico e índice proliferativo e pior prognóstico. A metástase óssea é a mais comum (30%), seguida da metástase hepática (13,8%). A principal diferença biológica entre os tipos luminal B e luminal A é que no primeiro há o aumento da expressão de genes de proliferação como Ki67 e ciclina B1 e também expressão de EGFR e HER2 (Eroles et al., 2011; Voduc et al, 2010; Colleoni, 2011; Rivenbark et al, 2012).

O HER2 positivo ou HER2 enriquecido é caracterizado por amplificação e/ou superexpressão do HER2 e apresentam RE e RP negativos. Corresponde a 15-20% de todos os cânceres de mama. Esses tumores são altamente proliferativos, 75% apresentam alto grau histológico e mais de 40% têm mutações do gene *TP53*. Do ponto de vista clínico, esse subtipo possui pobre diagnóstico, embora na última década, o tratamento anti-HER2 tenha melhorado a sobrevida não somente em doenças metastáticas, mas também em estágios iniciais (Eroles *et al.*, 2011; Voduc *et al.*, 2010; Rivenbark E Coleman, 2012). Dentro do subtipo HER2, existe o luminal HER2 que é caracterizado por HER2, RE e RP positivos (Voduc et al, 2010).

O subtipo basal-like representa 10-20% de todos os carcinomas da mama. Expressa genes geralmente presentes em células mioepiteliais de mama normal, incluindo citoqueratinas de alto peso molecular como CK5, CK17 e EGFR. Clinicamente é caracterizado por maior frequência em pessoas jovens, predominantemente em mulheres de origem africana, tendo grande tamanho tumoral ao diagnóstico, alto grau histológico e alta frequência de linfonodos positivos. Tumores desse subtipo tendem ser carcinoma ductal infiltrante, com alto índice mitótico e necrose tumoral. O padrão metastático é agressivo com predominância para vísceras (principalmente pulmão), sistema nervoso central e linfonodos. Uma das características mais importantes é a ausência da expressão de RE, RP e HER2, e expressão de EGFR ou CK5/6. O subtipo basal-like tem um pior

prognóstico em relação aos tipos luminal, com maior recorrência nos primeiros 3 anos, apesar da alta resposta à quimioterapia (Eroles et al., 2011; Voduc et al, 2010; Rivenbark et al, 2012).

O subtipo mama-normal símile ou *normal-like* demonstra elevação na expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, às células adiposas e a outras células do estroma (Perou et al, 2000). Esse subgrupo habitualmente apresenta negatividade para os marcadores tumorais usuais e possivelmente representam apenas uma contaminação do tecido mamário normal durante a realização das análises de perfil de expressão gênica (Parker et al, 2009; Weigelt et al, 2010).

Após a classificação inicial, um novo subtipo intrínseco foi identificado em 2007. O subtipo *claudin-low* tem um pobre prognóstico embora apresente uma baixa expressão de genes relacionados à proliferação celular, como Ki-67. São tumores relativamente raros e clinicamente correspondem a alto grau de carcinoma ductal infiltrante, podendo apresentar diferenciação metaplásica ou medular. Estes tumores mostram mau prognóstico a longo prazo e uma resposta insuficiente à quimioterapia neoadjuvante com valores intermediários entre os tumores basais e luminal. Comparado com o luminal A, luminal B, HER2 positivo e basal-like, apresentam expressão inconsistente de queratinas basais (5, 14 e 17) e baixa expressão de HER2 e de marcadores luminais como RE, RP, GATA3 e queratinas 18/19. (Eroles et al, 2011; Rivenbark et al, 2012). Apesar da aparente semelhança com tumores basal-like, tumores *claudin-low* não mostram alta expressão de genes de proliferação, o que explica o seu ciclo mais lento. Não possui ainda marcadores imunohistoquímicos protocolados para sua caracterização e nem terapêutica específica (Prat et al, 2010).

2.4. O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA INICIAL

As modalidades terapêuticas atualmente disponíveis para o câncer de mama inicial são a cirúrgica e radioterápica para o tratamento loco-regional e hormonioterapia, quimioterapia e imunoterapia para o tratamento sistêmico (American Cancer Society, 2011).

O tratamento cirúrgico do câncer de mama tem como objetivo controlar a doença loco-regional, estadiar cirurgicamente para estabelecer os grupos de alto risco para recorrência local, orientar a terapia sistêmica, proporcionar maior sobrevida, identificar grupos de maior risco de metástase à distância e sempre que possível, evitar mutilação ou oferecer à paciente o benefício da reconstrução mamária (Franco, 1997).

O tratamento cirúrgico do câncer de mama depende do estadiamento clínico e do tipo histológico. Portanto no câncer de mama inicial a abordagem mamária pode ser conservadora com ressecção de um segmento da mama, ou não conservadora (mastectomia). Atualmente, a maioria das mulheres com tumores T1 e T2 (≤ 3 cm) é potencial candidata a cirurgia conservadora da mama. (American Cancer Society, 2011).

A mastectomia e cirurgia conservadora são frequentemente acompanhadas por remoção dos linfonodos axilares para determinar se a doença se espalhou para além da mama. A presença de quaisquer células cancerígenas nos linfonodos ajuda a determinar a necessidade de uma terapia subsequente. Dentre as abordagens axilares existem a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e a linfadenectomia axilar (LA) (Aebi et al, 2010; Association of Breast Surgery at Baso, 2009).

Na última década a BLS se tornou o procedimento padrão para o estadiamento axilar em pacientes com câncer de mama inicial. As diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (2005) reconhecem a BLS como uma alternativa adequada em pacientes com axila clinicamente negativa em estágio T1 ou T2.

As indicações clássicas para a realização da BLS consistem em axila clinicamente negativa, tumores T1 ou T2, tumores primários de mama, câncer invasivo de mama, câncer de mama operável e carcinoma ductal *in situ* quando há indicação de mastectomia ou quando a área do tumor for maior que 5 cm. Por outro lado, existem contra-indicações: axila clinicamente positiva, tumores localmente avançados, cirurgia axilar prévia, radioterapia prévia, gestação e lactação, tumores multicêntricos e multifocais e alergia ao corante e/ou ao radiofármaco (Shwartz et al, 2002; Purdie, 2007; Goyal et al, 2008; Rovera et al, 2008; Rashid et al, 2012; Motomura, 2012; Gherghe, 2015).

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS), é a técnica na qual se realiza a injeção de corante, injeção de substância radioativa ou associação dos dois métodos. Vários locais diferentes de injeção estão atualmente em uso: peritumoral, intratumoral, subcutânea, intradérmica e subareolar. O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo (ou linfonodos) axilar para onde é drenada a linfa e a metástase do câncer de mama. Desse linfonodo as metástases disseminam-se, consecutivamente, para outros linfonodos axilares. Na BLS, o linfonodo sentinela é primeiramente identificado e ressecado. Os poucos linfonodos removidos permitem um exame intra-operatório mais detalhado, que consiste de análises citológica (*imprints*) e histológica que

juntas diminuem o risco de falso-negativo. Na obtenção de um resultado negativo o cirurgião cessa o procedimento cirúrgico e considera-se que os demais linfonodos, localizados distalmente, também não estarão comprometidos. No entanto, o material é posteriormente avaliado e caso haja positividade, a paciente é então submetida a outra intervenção cirúrgica para esvaziamento axilar (Shwartz et al, 2002; Purdie, 2007; Goyal et al, 2008; Rovera et al, 2008; Rashid et al, 2012; Motomura, 2012).

A BLS reduz a necessidade de dissecação plena dos linfonodos axilares entre a maioria das mulheres, que não apresentam evidência de comprometimento de linfonodos antes da cirurgia (Cody, 2001). Por isso está associada à menor morbidade, melhor preservação da função do braço, menor dor e melhor qualidade de vida das pacientes comparadas àquelas com dissecação axilar (Nava, 2001; Veronesi et al, 2007).

Uma revisão sistemática utilizando 69 estudos sobre o uso da BLS em câncer de mama inicial realizada pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), demonstrou que a sensibilidade da biópsia do linfonodo sentinela variou de 71% a 100%, e uma média de 8,4% de falso-negativo, variando de 0 a 29% (Lyman et al, 2005).

A linfadenectomia axilar ou dissecação axilar, técnica que envolve a retirada dos níveis de linfonodos axilares (I, II, III), por muitas décadas, fez parte do tratamento padrão de pacientes com câncer de mama invasivo. Essa técnica é realizada em câncer de mama inicial quando a BLS identifica a presença de linfonodo positivo na axila. É realizada com a finalidade prognóstica, de planejamento terapêutico pós-operatório e de controle do câncer de mama na axila (Soni e Spillane, 2005; Schijven et al, 2003; Magaldi, 2005; Ferreira et al, 2008). Apesar de reduzir o risco de recorrência regional e a necessidade de radioterapia, essa técnica está associada ao aumento das morbidades pós-operatórias, incluindo infecção da ferida (0,49 a 8%) (Lucci et al, 2007; Langer et al, 2007; Bafford et al, 2010), formação de seroma (8 a 39%) (Leidenius et al, 2003; Purushotam et al, 2005; Lucci et al, 2007), limitação dos movimentos do braço (3,3 a 35%) (Rönka et al, 2005; Husen et al, 2006; Bafford et al, 2010), diminuição da força muscular (24 a 48%) (Rönka et al, 2005; Husen et al 2006, Koostra et al, 2013), alteração da sensibilidade (13,5 a 81%) (Lucci et al, 2007; Ashikaga et al, 2010), dor (15,6 a 68%) (Swenson et al, 2002; Leidenius et al, 2005; Schulze et al, 2006) e linfedema (13- a 34%) (Leidenius et al, 2005; Husen et al, 2006; Ashikaga et al, 2010).

Os resultados de um ensaio clínico randomizado recente envolvendo mulheres com câncer de mama invasivo e classificação clínica T1-T2, sugeriu que para algumas pacientes, mesmo que as células cancerosas se encontrem em um ou dois linfonodos sentinelas, ainda assim a dissecação axilar pode não ser necessária. Esse mesmo estudo fala que o uso da BLS comparada com dissecação completa da axila não resulta em sobrevida inferior (Giuliano et al, 2011).

Como outra opção de tratamento local no câncer de mama inicial existe a radioterapia, que se baseia na irradiação de ondas de energia originadas de material radioativo com objetivo de destruir células cancerosas remanescentes após cirurgia na mama, na parede torácica ou na região axilar. A radiação externa é o tipo mais comum para as mulheres com câncer de mama, cuja dose aplicada, geralmente é de 46-50 Gy em 25 frações ao longo de cinco semanas, com uma dose de reforço opcional (10-20 Gy) (Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group, 2000; Fischer et al, 2002; American Cancer Society, 2007).

Radioterapia pós-operatória em câncer de mama inicial é fortemente recomendada após cirurgia conservadora da mama e em envolvimento linfonodal axilar (≥ 4 linfonodos positivos). A radioterapia total da mama reduz o risco de recorrência local em 19% e a dose adicional promove uma redução do risco de 50%. Além disso, a radioterapia tem um efeito benéfico na sobrevida por reduzir o risco de mortalidade em 5,4% (Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group, 2005a; Aebi et al, 2010).

A terapia sistêmica adjuvante é outra opção de tratamento no câncer de mama T1 e T2, sendo administrada aos doentes após a remoção cirúrgica do tumor, tendo como objetivo matar as células tumorais não detectadas que podem ter permanecido ou migraram para outras partes do corpo. O status de receptores moleculares, presença de câncer nos linfonodos axilares e idade (pré ou pós menopausa) são considerados na decisão de usar a terapia sistêmica adjuvante. O tratamento sistêmico consiste de quimioterapia, hormonioterapia e imunioterapia. (American Cancer Society, 2011).

A quimioterapia com base nas antraciclínas é o método de escolha para o tratamento do câncer de mama, cuja implementação como método de escolha teve início após estudos na década de 1980 que demonstraram ganho na sobrevida de 4% em 10 anos, quando comparados aos regimes sem antraciclínas (Hassan et al, 2010).

A quimioterapia sistêmica reduz o risco de recidiva e óbito, já que as células tumorais da mama são muito sensíveis aos agentes disponíveis. Uma meta-análise realizada por Laporte et al

(2009) incluiu mais de 20.000 pacientes com câncer de mama inicial, com acompanhamento de 5 anos, em um total de 12 estudos. Este estudo demonstrou um claro benefício em termos de sobrevida livre de doença (HR = 0,81; IC95%: 0,74-0,89) e da sobrevida global (HR = 0,81; IC95%: 0,72-0,91), quando o docetaxel foi adicionado ao tratamento (Laporte et al, 2009). Portanto, os antineoplásicos mais frequentemente usados para o tratamento do câncer de mama inicial são: ciclofosfamida, 5-fluouracil, doxorrubicina e docetaxel.

No tratamento adjuvante hormonal do câncer de mama inicial do tipo receptor de estrogênio-positivo, destaca-se o uso de duas classes de fármacos – moduladores seletivos de receptor de estrogênio, que atuam como antagonistas dos receptores de estrogênio (RE), e os inibidores de aromatase que atuam interferindo na síntese de estrogênio (Mc Donnell et al, 2002).

Atualmente, tamoxifeno, raloxifeno e toremifeno são os três representantes da classe SERM usados para o tratamento ou prevenção do câncer de mama, mas somente o tamoxifeno é aprovado pelo Food and Drugs Administration como terapia adjuvante para câncer de mama em todos os estágios, desde a profilaxia até os estágios metastáticos (Eisner e Luoh, 2011).

Os inibidores de aromatase são considerados outra opção de tratamento, porque agem inibindo a produção de estrogênio em tecidos periféricos. São indicados para mulheres que se encontram na fase pós-menopausa ou sem fonte ovariana de estrogênio. Em mulheres com função ovariana ativa (pré-menopausa), a redução dos níveis de estrogênio induz resposta em *feedback* pelo hipotálamo e pela glândula pituitária, aumentando a secreção das gonadotrofinas que estimulam o aumento de androgênio e de aromatase no ovário. Os representantes da terceira geração da classe dos IA são anastrozol, letrozol e exemestano (Bodmer e Castiglione-Gerstsch, 2011).

Aproximadamente 15 a 20% dos cânceres de mama têm superexpressão da proteína de promoção do crescimento, a HER2/neu. Os HER2 são receptores transmembrana e anticorpos contra HER2 podem inibir o crescimento das células tumorais, como é o caso do trastuzumab (Herceptin®, Genentech, South San Francisco, Califórnia). Este fármaco é um anticorpo monoclonal formado por uma imunoglobulina G1 humanizada de DNA recombinante que se liga seletivamente e com alta afinidade ao HER2 (Goldenberg, 1999). A introdução do trastuzumab permitiu modificar a história natural dos tumores positivos para HER2 (Saad et al, 2009). Quando se utiliza este anticorpo monoclonal em combinação com quimioterapia em mulheres HER2+, é possível observar um percentual de resposta de até 84% (Burstein et al, 2001), além da redução

do risco de recorrência e morte em 52% e 33%, respectivamente, quando comparada à quimioterapia isolada (Romond et al, 2005).

2.5. INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES APÓS O TRATAMENTO CIRÚRGICO

A morbidade relacionada ao tratamento cirúrgico do câncer tem sido abordada por muitos estudos, especialmente por ser considerada uma modalidade terapêutica invasiva e mutilante (Barranger, 2005; Magaldi et al, 2005; Purushotham et al., 2005; Langer et al., 2007; Silva et al, 2008; Del Bianco et al, 2008). Considerando que a cirurgia geralmente inclui remoção de linfonodos axilares, o esvaziamento axilar na mastectomia ou no tratamento conservador, e a biópsia do linfonodo sentinela podem apresentar sequelas e complicações que afetam negativamente a qualidade de vida das pacientes (Barranger, 2005; Madsen et al, 2008; Hayes et al, 2010).

As complicações relatadas incluem aquelas ligadas à ferida operatória (hemorragia, infecção, seroma, deiscência de sutura e necrose), e as que acometem membro superior homolateral à cirurgia como linfedema de membro superior, redução da amplitude de movimento do ombro, trombose linfática superficial, dor crônica, atrofia de músculos peitorais, escápula alada, fraqueza, parestesia no braço e região axilar homolateral ao procedimento cirúrgico. Essas complicações são consideradas especialmente relevantes por afetar as atividades de vida diária e qualidade de vida das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama (Barranger, 2005; Magaldi et al, 2005; Langer et al, 2007; Silva et al, 2008; Ashikaga et al, 2010).

Com a retirada cirúrgica dos linfonodos axilares, a produção de células de defesa e a drenagem linfática do membro ficam comprometidas, favorecendo a instalação de morbidades como linfedema e limitação funcional (Voog et al, 2003). O linfedema é definido como um acúmulo anormal, generalizado ou regional de líquido intersticial altamente protéico, causado por distúrbios do sistema linfático, possuindo características que o diferenciam do edema de outros órgãos e sistemas, devido à sua complexidade de funções (International Society Lymphology, 2013). Ocorre como resultado de carência mecânica na dinâmica do sistema linfático, reduzindo assim a sua capacidade no transporte da linfa. A sua instalação se dá após a exaustão de todos os mecanismos fisiológicos de compensação, sendo eles: circulação colateral; dilatação linfática;

neo-anastomoses linfo-linfáticas ou linfo-venosas; aumento da capacidade de transporte; e aumento do metabolismo celular, seja pela pinocitose ou proteólise. (Rockson, 2001).

A grande preocupação relacionada ao linfedema está ligado ao fato de que esta complicação pode se agravar ao longo dos anos. Embora seja estimado que pelo menos um terço das mulheres tratadas com linfadenectomia axilar e radiação desenvolvam linfedema (Turner et al, 2004), tem sido investigado se a BLS poderia levar à diminuição da sua incidência (Fleissig, 2006).

Bergmann e colaboradores (2005) desenvolveram um estudo de coorte prospectiva com mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama no INCA. Os autores observaram que as incidências acumuladas de linfedema foram de 2,04% no nono mês, 4,15% no décimo mês, 10,69% aos dezoito meses, e 17,5 ao término do seguimento (24meses).

No estudo de coorte prospectiva de Miller et al (2014), onde foi avaliado a frequência de linfedema em pacientes mastectomizadas que receberam BLS associada à radioterapia (RT) comparadas àquelas submetidas à LA com ou sem radioterapia, observou uma incidência cumulativa de 2 anos de linfedema para a coorte inteira de 13,8% (IC95%: 11,0-17,3%). Para as pacientes que receberam BLS + RT, a incidência cumulativa foi de 10% (IC95%: 2,6-34,4%) comparada com 19,3% (IC95%: 10,8-33,1%) para LA sem RT, e 30,1% (IC95%: 23,7-37,8%) para LA com RT. A menor incidência cumulativa foi de 2,19% (IC95%: 0,88-5,40%) para BLS sem RT.

A limitação na amplitude de movimento do ombro homolateral ao procedimento cirúrgico para o câncer de mama pode ser causada pela síndrome da rede axilar, dor, escápula alada, atrofia da musculatura peitoral, aderência cicatricial e a própria abordagem axilar. Mulheres tratadas para câncer de mama frequentemente se queixam de dor no ombro e diminuição da função do membro superior após cirurgia; 10-55% das mulheres apresentam restrição da amplitude do ombro, 22-38% se queixam de dor no ombro, e 42-56% relatam dificuldade na elevação do membro superior acima da cabeça (McNelly et al, 2008; Lauridsen et al, 2008; Husted et al, 2008). Esses sintomas são frequentemente duradouros e reduzem significativamente a qualidade de vida e a capacidade de retorno ao trabalho (Hayes et al, 2010).

A síndrome da rede axilar é uma complicação que normalmente surge entre a quinta e oitava semana após a cirurgia e é caracterizada pela presença de cordões linfáticos palpáveis na mama, axila, região medial de braço, espaço antecubital, antebraço ou parede abdominal. Está

cl clinicamente associada com dor e limitação do arco de movimento no membro homolateral à cirurgia (Leidenius et al, 2003; Pappo et al, 2004; Rezende, Franco e Gurgel, 2005; Leduc et al, 2009). Após BLS, a incidência de cordão linfático foi relatado por 20% das mulheres e, após LA, essa complicação variou entre 38 e 72% (Bergmann et al, 2007; Torres Lacomba et al, 2009). Um estudo feito por Bergmann e colaboradores (2012) mostrou que as pacientes que foram submetidas à BLS apresentaram 68% menos risco em comparação com aquelas que foram submetidas à LA.

Vários estudos têm mostrado que a dor persistente após tratamento para câncer de mama é um problema comum, que varia entre 25% e 60%, dependendo da definição, medição e métodos de tratamento (Andersen et al, 2011). A síndrome dolorosa pós-mastectomia é definida como a dor crônica que permanece por um período superior a três meses e que é causada por lesão primária ou por uma disfunção no sistema nervoso. É considerada uma doença neuropática que surge após o tratamento cirúrgico do câncer de mama e pode ocorrer devido à lesão do nervo intercostobraquial, neuroma, lesão de outros nervos ou a dor da mama fantasma. Ela difere de outras síndromes dolorosas, pois normalmente se localiza na região anterior ou lateral do tórax, região axilar e/ou braço medial, causando dor em queimação, dor aguda, sensação de pressão ou dormência (Jung *et al*, 2003).

No estudo de Leidenius et al. (2005), com 92 mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela e 47 à linfadenectomia axilar, foi observado que 39% daquelas alocadas no grupo de biópsia do linfonodo sentinela e 28% de linfadenectomia axilar apresentaram dor na área da mama ($p=0,2245$). Já a presença de dor no braço foi mais comum após a linfadenectomia axilar em relação à biópsia do linfonodo sentinela, com valores de 30% e 12%, respectivamente, sendo este resultado estatisticamente significativo ($p=0,004$).

Em 2012, Fabro et al desenvolveram um estudo de coorte prospectiva com 174 mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama no Hospital do Câncer III/INCa, no Rio de Janeiro, a partir de setembro de 2008 a junho de 2009, para avaliar incidência e fatores de risco para síndrome dolorosa. Ao final do seguimento de oito meses após a cirurgia, 52,9% apresentaram síndrome dolorosa: 52,6% queixaram-se de hiperestesia ao tocar as regiões interna do braço e axilar, 3,2% relataram dor na mama fantasma, 1,3% apresentou positividade no teste de tinell, 17,4% das mulheres apresentaram síndrome da rede axilar e 27,2% queixaram-se de dor nos testes de ombro.

A escápula alada é outra complicação crônica do tratamento cirúrgico do câncer de mama que pode levar a redução da amplitude movimento de membro superior, na qual o bordo medial e ângulo inferior da escápula ficam proeminentes, dando aspecto de asa. Ocorre pela presença de hipotonia do músculo serrátil anterior, que no caso de câncer de mama, acontece por lesão do nervo torácico longo (ou nervo de Bell) durante a manipulação cirúrgica da axila (Mastrella et al, 2008).

Teixeira et al (2014) desenvolveram um estudo cujo objetivo foi avaliar a incidência e fatores preditivos de escápula alada em pacientes submetidas à linfadenectomia axilar. Os autores observaram uma incidência de escápula alada de 27, 2%. O estudo de Adriannese et al (2012) mostrou uma incidência de 10,9% em pacientes que foram submetidos previamente à LA ou BLS e radioterapia. Já no estudo de coorte de Oliveira et al (2009) realizado no HCIII/INCA com objetivo de avaliar a incidência e fatores de risco para escápula alada após LA, foi observada uma alta incidência (73,3%) no primeiro dia após cirurgia, 65,6% aos noventa dias, e 27,7% ao final do seguimento (416 dias).

2.6. FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

A avaliação prognóstica de pacientes com câncer de mama geralmente é baseada em variáveis clássicas, como idade, tamanho do tumor, status nodal, grau histológico, receptores hormonais e expressão do receptor de fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), e em assinaturas genéticas que definem o nível de agressividade biológica da doença através da avaliação do perfil de expressão gênica das células do câncer (Pacelli et al, 2013).

O câncer de mama em pacientes abaixo dos 40 anos é incomum, constituindo apenas 7% de todos os casos diagnosticados (Garicochea *et al*, 2009; Anders et al, 2009). Existem estudos que mostram uma apresentação mais agressiva do tumor, quando acomete mulheres jovens (El Saghir et al, 2006; Anders et al, 2009; Bharat et al, 2009; Arvold et al, 2011). Esta hipótese é sustentada pelo fato de que as mulheres jovens (< 40 anos) geralmente apresentam tumores de mama com classificação molecular de pior prognóstico, tais como *status* do receptor hormonal negativo, hiperexpressão de HER-2, maior prevalência do índice de proliferação Ki-67 e alto percentual de linfonodos positivos (Hartley et al, 2006; Soeriomataram, 2008; Dutra, 2009).

O prognóstico das neoplasias mamárias é fortemente influenciado pelos diferentes subtipos molecular. Sabe-se que pacientes com subtipo luminal-A têm um bom prognóstico

quando comparadas aos demais subtipos, com risco de recidiva girando em torno de 27,8%, com alta incidência de metástase óssea (18,7%). Já em relação a outras localizações, tais como sistema nervoso central, fígado e pulmão, o risco de recidiva é menor que 10% (Eroles et al, 2011; Voduc et al, 2010; Colleoni, 2011).

Em um estudo realizado por Kim et al (2012) com 159 pacientes (99 luminal A e 60 luminal B) submetidas ao tratamento cirúrgico, com perfis de RE e RP positivos, investigou os fatores clínico-patológicos que afetam o prognóstico dos subgrupos do tipo luminal. Os resultados mostraram que o grupo luminal A teve uma sobrevida livre de doença estatisticamente maior que o grupo luminal B (94% vs. 84%, $p=0,003$). O motivo pelo qual os tumores luminal A apresentam melhor sobrevida do que os tumores luminal B, pode ser explicado pelo fato de que os primeiros apresentaram alta expressão de proteína Bcl-2 ($>33\%$) e uma prevalência significativamente maior de tumores ≤ 2 cm. Além disso, a proporção de linfonodos positivos e alto grau histológico, que indicam mau prognóstico, foram significativamente maiores no grupo luminal B (Kim et al, 2012).

Ainda de acordo com os achados do estudo de Kim et al (2012), as mulheres com idade > 35 anos, pequeno tamanho tumoral (≤ 2 cm), com linfonodos negativos, e com alta expressão de Bcl-2 apresentaram maior sobrevida livre de doença, independente do tipo molecular de tumor (Luminal A ou B).

Voduc et al (2010) desenvolveram um estudo no Canadá com uma coorte de 2985 mulheres com câncer de mama, com média de idade de 59 anos, e média de seguimento para recidiva local e recidiva regional de 12 anos. Dentre as pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama ($n=213$), 130 (42%) apresentaram recidiva local e 83 (26,4%) apresentaram recidiva regional. Entre aquelas submetidas à mastectomia ($n=339$), 195 (58%) apresentaram recidiva local, e 144 (42,9%) recidiva regional. A maioria dessas pacientes apresentava o tumor luminal A (44%), seguido de luminal B (24%), basal-like (10%), HER2-enriquecido (8%), e luminal HER2 (6%). Nove por cento (9%) tiveram o tumor triplo negativo fenótipo não basal. A análise de sobrevida das pacientes submetidas ao tratamento conservador seguido de radioterapia revelou que para recidiva local e regional, pacientes com tumor luminal A apresentaram um prognóstico significativamente melhor em 10 anos (8% e 3%, respectivamente), quando comparados aos subtipos HER2-enriquecido (21% e 16%, respectivamente) e *basal-like* (14% e 14%, respectivamente). Assim, comparado ao subtipo

luminal-A, os demais subtipos mostraram um alto risco de recorrência local (luminal B: HR= 1,79; IC95%: 1,2-2,7; HER2 enriquecido: HR= 1,77; IC95%: 1,0-3,1; basal-like: 1,90; IC95%: 1,1-3,2) e recorrência regional (luminal B: HR= 2,89, IC95%: 1,7-4,8; HER2 enriquecido: HR= 2,75; IC95%: 1,4-5,5; basal-like: 4,22; IC95%: 2,3-7,8).

A regressão proporcional de Cox revelou que a idade mais jovem (< 40 anos) ao diagnóstico (HR= 1,60; IC 95%: 1.0-2.4) e HER2-enriquecido (HR= 2,71; IC 95%: 1.4-4.9) foram preditores independentes de recidiva local. Para recidiva regional essa análise demonstrou que idade inferior a 40 anos (HR= 2,21; IC 95%: 1.1-4.7), ter mais de três linfonodos positivos (HR= 3.20; IC 95%: 1.2-9.0), HER2-enriquecido (HR= 4.7; IC 95%: 2.2-10.2) e *basal-like* (HR= 2.7; IC 95%: 1.3-5.8) foram os mais fortes preditores de recorrência nos linfonodos regionais, após cirurgia conservadora de mama e radioterapia adjuvante (Voduc et al, 2010).

Em relação ao efeito dos demais fatores prognósticos na recidiva local, foi observado que em pacientes submetidas à mastectomia, o tumor maior que 5 cm (HR= 2.31; IC 95%: 1.4-4.0; p= 0.0024), grau histológico 3 (HR= 1.48; IC 95%: 1.0-2.1), linfonodos positivos (HR= 2.87; IC 95%: 1.7-5.0), e todos os subtipos não luminal A (exceto *TNP-nonbasal* - HR= 1.60; IC 95%: 0.9-2.9) foram preditores independentes de recorrência em parede torácica, com significância estatística. Todos os subtipos não luminal A (exceto *TNP-nonbasal* - HR= 1.45; IC 95%: 0.6-3.4) foram também preditores independentes de recorrência nos linfonodos regionais (Voduc et al, 2010).

Num estudo de coorte histórica desenvolvido por Scheneider et al (2009), o estágio clínico se mostrou importante fator prognóstico associado à sobrevida. Somente 18,1% das mulheres tiveram diagnóstico no estágio clínico I, e estas tiveram a melhor sobrevida global aos cinco anos (93,6%), quando comparadas as com estágio II(87,8%), III (67,5%) e IV (27,3%). Além disso, comparado às mulheres no estágio I, o risco de óbito das mulheres com estágio clínico III foi 7,18 vezes maior e aquelas com estágio clínico IV no diagnóstico foi 19,49 vezes maior. Já no estudo de Guerra et al (2009) que tinha como objetivo avaliar a sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos de mulheres com câncer de mama invasivo, mostrou as seguintes sobrevidas: estágio I (92,7%), estágio II (88,3%), estágio III (67%) e estágio IV (54%).

O tipo histológico também é um dos fatores que interferem fortemente na sobrevida das mulheres com câncer de mama. O tipo mais comumente encontrado é o carcinoma ductal infiltrante (73,4-91,8%) (Mendonça, Silva e Caula, 2004; Moraes et al, 2006; Schneider et al,

2009; Guerra et al, 2009; Martins et al, 2009). Assim, pacientes portadoras de carcinoma ductal infiltrante apresentam normalmente um maior envolvimento linfático e um pior prognóstico que aquele verificado nos pacientes com tipos menos frequentes de carcinoma invasivo de mama. A maior sobrevida geralmente é observada entre as mulheres que tiveram carcinoma sem infiltração ao diagnóstico (80-94,3%) (Schneider et al, 2009; Delgado, Pérez e Pablos, 2012).

A expressão do receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) tem sido associada a maior agressividade biológica do tumor, pobre resposta à quimioterapia, resistência a terapias endócrinas em geral e a maior risco de recidiva tumoral (Ferrero-pous et al., 2000; Piccart-Gebhart et al, 2005). Diversos estudos têm sugerido que existe uma relação entre o estado HER-2 (Kaufmann, 2007; Wolff, 2007; Chia, 2008) e a resistência à terapia hormonal (Konency, 2003), mais especificamente ao tamoxifeno, mas não para as terapias de depleção de estrogênio, tais como os inibidores de aromatase (Rasmussen *et al*, 2008). Considerado isoladamente, os receptores de HER2 parecem não interferir na sobrevida do câncer de mama avançado a longo prazo, embora apresente algum efeito na sobrevida quando associado a receptores de estrogênio e progesterona positivos (Yardley et al, 2014).

A presença de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) em câncer de mama invasivo é fator prognóstico de resposta ao tratamento. O receptor de estrogênio, quando negativo, acha-se correlacionado com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação e outras características desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com câncer de mama (Dunnwald, Rossing e Li, 2007; Filho et al, 2011). A expressão do RP é fortemente dependente da presença de RE. Tumores expressando receptores de progesterona sem os de estrogênio são incomuns e representam 1% de todos os casos de câncer de mama (Viale et al, 2007). O receptor de progesterona tem sido apresentado, na maioria dos estudos como tendo um papel secundário como fator prognóstico no câncer de mama. Esse argumento está baseado na falta de evidências de que o receptor de progesterona é um fator preditivo adicional sobre receptor de estrogênio em relação à resposta à terapia endócrina (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ,2005b).

Brito et al (2009), em seu estudo longitudinal retrospectivo realizado no Brasil, com objetivo de avaliar a associação entre a sobrevida de mulheres com câncer de mama e a estrutura e práticas observadas nos estabelecimentos de assistência oncológica, observou que com relação à sobrevida as pacientes com tumor do tipo receptor hormonal positivo tendem a ter uma

sobrevida maior (83,6%) que aquelas com receptor negativo (69,8%), com significância estatística ($p < 0,0001$).

O envolvimento dos linfonodos axilares e o conhecimento do número de linfonodos comprometidos é o mais importante fator prognóstico no câncer de mama invasivo. A informação do status linfonodal influencia o processo de tomada de decisão em relação à quimioterapia adjuvante, terapia hormonal e radioterapia (Shigeru et al, 2004; Rashid et al, 2012).

Pacientes com linfonodos axilares positivos mostram mortalidade 4 a 8 vezes maior em comparação com pacientes com linfonodos negativos. Há também uma correlação direta de linfonodos positivos com risco de recorrência à distância (Fischer et al, 1983). Em pacientes com linfonodo negativo, o tamanho do tumor é o mais importante fator prognóstico. O tamanho do tumor se correlaciona com a presença ou número de linfonodos axilares envolvidos e também é fator prognóstico independente, com recorrência à distância e mortalidade aumentando a medida que aumenta o tamanho de tumor (Carter et al, 1989; Yu et al, 2012).

Yu et al (2012) realizaram um estudo com objetivo de examinar a associação entre tamanho de tumor e mortalidade específica para câncer de mama em linfonodos negativos e positivos. Eles observaram maior risco de óbito para tumores maiores que 80 mm (HR= 3,51; IC95%: 2,56-4,80) quando comparados aos tumores entre 21-30 mm (HR= 2,13; IC95%: 1,99-2,28) em pacientes linfonodos negativos. Mesmo padrão foi observado em linfonodos positivos, porém com HR maiores (21-30 mm: HR= 5,20; IC95%: 4,92-5,49 e > 80 mm: HR= 12,61; IC95%: 11,27-14,10).

Outro fator prognóstico bastante discutido desde a introdução da BLS no tratamento do câncer de mama são as micrometástases em linfonodos sentinelas. Segundo o Comitê Americano do Câncer (AJCC), as micrometástases são definidas como depósitos de tumor maiores que 0,2 mm, porém não maiores que 2,0 mm em sua maior dimensão. Casos nos quais somente micrometástases são detectadas, são classificadas como pN1mic (Edge et al, 2010).

Foi realizada uma seleção de artigos que abordou recidiva e sobrevida relacionada à abordagem axilar realizada. A escolha dos artigos que compõe os quadros seguiram os seguintes critérios: avaliação da sobrevida em 5 anos, avaliação da recidiva, idiomas como o inglês, espanhol e português, estadiamento T1-T2N0 e artigos dos últimos 8 anos. O quadro 1 é composto de estudos de coorte que abordam recidiva/sobrevida em LA e BLS; já o quadro 2 apresenta artigos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em BLS com ou sem

micrometástase. Por fim, o quadro 3 contém estudos clínicos randomizados que abordam recidiva/sobrevida em LA e BLS.

Ainda não se tem respostas definitivas sobre qual abordagem axilar seria a mais adequada na presença de um resultado histopatológico de micrometástases linfonodal após BLS, pois alguns estudos defendem somente a conduta expectante e outros a linfadenectomia axilar pós BLS (Galimberti et al, 2013; Gobardhan et al, 2011; Cox et al, 2008; Reed et al, 2009; Boer et al, 2009). Ainda não está claro se a presença de micrometástases representa um risco de recidiva e piora na sobrevida em mulheres com câncer de mama, assim como não existem evidências suficientes para determinar se a presença de micrometástases deve ser um fator nas decisões do tratamento (Lyman et al, 2005).

Quadro 1. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença anos	Sobrevida global em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Kuijt et al, 2007	Holanda	7974 com axila clinicamente negativa	BLS: 880 LA: 1681			BLS sem LA: 89% LA: 85% ($p=0,026$).	Óbito (LA vs BLS): 1,23 (0,93-1,64)
Langer et al, 2009a	Suíça	355 pacientes N0 (pT1 ou pT2, ≤ 3 cm, pN0/pNsn0)	LA: 178 BLS: 177	Axilar: BLS (1,1%); LA (1,7%) Distância: BLS (1,1%); LA (14,6%)	5 anos BLS: 96% LA: 87,2% plog-rank= 0,008	BLS: 96,7% LA: 88,5% plog-rank= 0,003	Recidiva (BLS vs LA): 0,28 (0,10-0,73) Óbito (BLS vs LA): 0,34 (0,14-0,84)
Takehida et al, 2012	Japão	136 pacientes com T1N0M0 ou T2N0M0	LA: 64 BLS: 45	-	5 anos BLS negativa: LA (93,8%); BLS (83%) BLS positiva: LA (78%); BLS (80%)	BLS negativa: LA (98%); BLS (99%) BLS positiva: LA (93%); BLS (90%)	Recidiva (BLS vs LA): 0,54 (0,18-1,6) Óbito (BLS vs LA): 1,1 (0,17-6,4) P=0,94
Yamamoto et al, 2012	Japão	460 pacientes com CA mama (T1/T2N0M0)	LA: 152 BLS: 308	Locorregional: BLS (2,6%); LA (0,32%)	5 anos BLS: 82% LA: 84% plog-rank > 0,05	BLS: 94% LA: 95,9% plog-rank > 0,05	
Cortesi et al, 2012	Itália	4477 pacientes T1 e T2N0	BLS: 1422 BLS+LA: 656		5 anos BLS: 93% LA: 90% pLog-rank= 0,007	BLS: 94% LA: 95% pLog-rank= 0,590	

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar

Quadro 1. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS (Continuação).

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global (específica) em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Wang et al, 2014	EUA	1269 T1-T2N0	BLS: 393 LA: 876			BLS: 89,4% (85,4-92,4) LA: 92,9% (90,8-94,6) Específica em 5 anos BLS: 95,6% (92,5-97,5) LA: 97% (95,4-98,1)	Recidiva (BLS vs LA): 0,71 (0,40-1,28) Óbito (BLS vs LA): 0,75 (0,53-1,06)
Reed et al, 2009	EUA	1259 pacientes T1 e T2	LA: 58% BLS: 42% Linfonodo sentinela negativo – 71% CTI – 2% MIC – 5% Linfonodo sentinela positivo – 23%	À distância: 10% Linfonodo sentinela negativo- 6% CTI – 8% MIC – 14% Linfonodo sentinela positivo – 21% P<0,0001 Axilar: Linfonodo sentinela negativo - 0% CTI – 0% MIC – 0% Linfonodo sentinela positivo – 1,4%			Recidiva à distância em MIC (MIC vs linfonodo sentinela negativo): 1,50; 1,0-2,2

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar; CTI: Células Tumorais Isoladas; MIC: Micrometástases

Quadro 2. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em BLS com ou sem micrometástase

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global (específica) em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Palesty et al, 2006	EUA	335 pacientes com CA mama invasivo T1/T2N0	Todas submetidas à BLS isolada, sendo todas BLS negativa	Locorregional: 2,4% Distância: 2%			
Cox et al, 2008	EUA	2408 pacientes com CA mama T1 T2N0	BLS (N0i-): 2108 LA (N0i+/ N1mi): 273		N1mi: 55% N0i+: 77% N0i-: 78%	N1mi: LA (60%); BLS (85%) N0i+: LA(80%); BLS (65%) N0i-: 85%	
Galimberti et al, 2012	Itália	15909 com CA mama invasivo T1T2N0	BLS com 1 linfonodo negativo: 373 pacientes	Axilar - IC em 5 anos: 2,4%		97,3%	
Bergkvist et al, 2008	Suécia	3354 pacientes com CA mama invasivo (<3 cm)	BLS: 2246 (todos com resultado negativo)	Axilar: 1,2% Regional extra-axilar: 0,31% Local: 1,2% Distância: 2,45%	5 anos 92%	94,7% Específica em 5 anos: 94,7%	
Andersson et al, 2012	Suécia	3501 mulheres com 3535 tumores de mama menores que 3 cm e N0	BLS: 2195 mulheres com tumores BLS negativo sem LA	Axilar: 1,7% Local: 2,6% Distância: 5,4%	5 anos 88,8% (87,5-90,2)	93,1% (92-94,2) Específica em 5 anos: 97,2% (96,5-98)	

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar; N0i-: linfonodo negativo; N0i+: linfonodo com células tumorais isoladas; N1mi: linfonodo com micrometástases; IC: Incidência cumulativa

Quadro 2. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em BLS com ou sem micrometástase (Continuação).

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global (específica) em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Langer et al, 2009b	Suíça	236 BLS em 234 pacientes com tumor T1/T2≤ 3cm N0	BLS negativo: 123 BLS positivo: 101 (MIC – 27; MAC – 74)	BLS negativo Local – 5,7% Axilar – 0,8% Distância – 5,7% BLS com MIC axilar, local, distância – 0%	5 anos 90,7% (BLS negativo) 100% (BLS com MIC) p= 0,081	93,1% (BLS negativo) 92,6% (BLS com MIC) p= 0,656	
Ruano Pérez et al, 2012	Espanha	258 pacientes T1-T2N0	BLS: 258 Nenhuma paciente realizou LA	Axilar: 1,1% Mama: 4,7% À distância: 6,2%	5 anos 89,1%	Global: 88,4% Específica: 93%	
Gobardhan et al, 2011	Holanda	1411 pacientes T1-T2N0 submetidas à cirurgia em sete hospitais da Holanda.	BLS: 1411 pN0 – 922 pN1micro – 103	<u>À distância:</u> 165 <u>Locorregional:</u> 83 <u>Mama contralateral:</u> 44 <u>Incidência anual:</u> Locorregional – 1% Mama contralateral – 0,5% À distância – visceral (1,5%) e óssea (1,3%)	pN0: 85% pN1micro: 88%	pN0: 95% pN1micro: 95%	<u>Óbito</u> (pN1micro/pN0) – 0,99 ; 0,49-1,98 <u>Recidiva</u> (pN1micro/pN0) – 0,84; 0,49-1,43 <u>Recidiva à distância:</u> (pN1micro/pN0) - 1,10; 0,55-2,22

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar; CTI: Células Tumorais Isoladas; MIC: Micrometástases; pN0: linfonodos negativos; pN1micro: linfonodos com micrometástases

Quadro 2. Principais características dos estudos de coorte que abordam recidiva, sobrevida em BLS com ou sem micrometástase (Continuação).

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	RR/HR (IC:95%)
Boer et al, 2008	EUA	2707 pacientes com tumor de mama ≤ 3 cm submetidas à BLS	BLS: 1370 BLS+LA: 1337 856 (31,6%) sem envolvimento linfonodal/sem terapia sistêmica adjuvante; 856 (31,6%) com CTI ou MIC/sem terapia adjuvante; 995 (36,8%) com CTI ou MIC/com terapia adjuvante.		<p><u>Entre linfonodo +/-sem terapia adjuvante e linfonodo -/sem terapia adjuvante:</u> 76.5% vs. 85.7%, $P < 0.001$) MIC/sem terapia adjuvante e linfonodo -/sem terapia adjuvante (75.9% vs. 85.7%, $P = 0.002$;</p> <p><u>Entre linfonodo +/-sem terapia adjuvante e linfonodo +/-com terapia adjuvante:</u> 76.5% vs. 86.2%, $P < 0.001$). MIC/sem terapia adjuvante e MIC/com terapia adjuvante (75.9% vs. 87.9%, $P < 0.001$).</p>	<p>(linfonodo +/- sem terapia adjuvante vs linfonodo -/ sem adjuvância =1.51; 1.20- 1.90). (MIC/sem terapia adjuvante vs linfonodo -/sem adjuvância =1.56;1.15- 2.13). (linfonodo +/- com terapia adjuvante vs linfonodo +/- sem adjuvância =0.57; 0.45- 0.73). CTI: 0,66; 0,46-0,95 MIC: 0,50; 0,35-0,72). (Linfonodo + com adjuvância vs linfonodo +, sem adjuvância) = 0,34; 0,21-0,55). (MIC/sem adjuvância vs MIC/ adjuvância = 1,63; 1.07-2.48 em pacientes que receberam LA em comparação aos que não receberam LA</p>

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar; CTI: Células Tumorais Isoladas; MIC: Micrometástases

Quadro 3. Principais características dos ensaios clínicos randomizados que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global (específica) em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Canavese et al, 2009	Itália	2570 pacientes com CA mama invasivo (≤ 3 cm; axila clinicamente negativa)	Total de 225 pacientes elegíveis LA: 115 BLS: 110	Axilar: BLS (0%); LA (0,87%) Distância: BLS (2,73%); LA (0,87%)	5 anos LA: 89,8% (86,9-92,7%) BLS: 94,5 (90,9-98,1%) p-log rank= 0,715	LA e BLS: 97,2% (95,4- 98,9%) p-log rank= 0,697	Metástase à distância (LA vs BLS): 1,04 (0,34-3,22)
Krag et al, 2010	EUA	5611 mulheres com CA mama e axila clinicamente negativa	BLS+LA: 2807 BLS: 2804	<u>Local</u> BLS+LA:0,96% BLS: 0,87% (p=0,55) <u>Regional:</u> BLS+LA:0,14% BLS:0,24% (p=0,22)	5 anos BLS+LA: 89% (87,6-90,4%) BLS: 88,6% (87,2-90%)	BLS+LA: 96,4% (95,6-97,2%) BLS: 95% (94-96%)	Óbito LA vs BLS: 1,20 (0,96-1,50). Recidiva LA vs BLS: 1,05 (0,90-1,22). À distância LA vs BLS: 1,14 (0,80-1,64) Locorregional LA vs BLS: 1,02 (0,72-1,44)
Galimberti et al, 2013	Itália	934 pacientes com axila clinicamente negativa e tumor ≤ 5	LA: 464 BLS: 467	<u>À distância:</u> LA (7%) BLS (5%) <u>Local:</u> LA (2%) BLS (2%) <u>Regional:</u> LA (< 1%) BLS (1%) <u>Mama contralateral:</u> LA (< 1%) BLS (2%)	5 anos BLS: 87,8% (84,4-91,2). LA: 84,4% (80,7-88,1)	BLS: 97,5% (95,8-99,1) LA: 97,6% (96-99,2)	Recidiva BLS vs LA: 0,78 (0,55-1,11) Óbito BLS vs LA: 0,89 (0,52-1,54)

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadenectomia Axilar

Quadro 3. Principais características dos ensaios clínicos randomizados que abordam recidiva, sobrevida em LA e BLS (Continuação)

Autor/Ano	País	População	Exposição	Recidiva	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global (específica) em 5 anos	RR/HR (IC:95%)
Solá et al, 2013	Espanha	247 pacientes com CA mama inicial (T \leq 3,5cmN0M0)	LA: 112 BLS: 121	LA: 1% BLS: 2,5%	LA: 99% BLS: 98% p-log-rank: 0,330		
Park et al, 2014	Coréia do Sul	2581 pacientes T1 ou T2 N0	BLS+LA: 2384 BLS: 197			5 anos BLS+LA: 96% BLS: 98,1% plog-rank= 0,18	Óbito ajustada LA vs BLS: 1,37 (0,32-5,79)

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA: Linfadectomia Axilar

3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública, por ser o tipo de neoplasia mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de morte por neoplasia entre as mulheres no mundo todo. Apesar de apresentar bom prognóstico quando diagnosticado precocemente, a doença ainda é detectada tardiamente nos países em desenvolvimento levando a tratamentos mais radicais com maior risco de morbidades e pior sobrevida.

Embora a cirurgia seja o método de escolha para o tratamento dos carcinomas de mama tamanho T1 e T2, a abordagem axilar pode influenciar nos risco de morbidades como dor, parestesia, linfedema, fraqueza e diminuição da mobilidade do braço, podendo interferir nas atividades de vida diária e na qualidade de vida dessas mulheres.

A biópsia do linfonodo sentinela é uma alternativa potencial para evitar a linfadenectomia axilar em estágios iniciais do câncer de mama, proporcionando resultados igualmente confiáveis com relação ao estadiamento, e ainda diminuindo o trauma tecidual. Esta possibilidade de preservação dos linfonodos axilares, além de ser um procedimento menos invasivo e com possibilidade de alta hospitalar antecipada, proporciona efeitos psicossociais positivos, diminuição da morbidade e melhor qualidade de vida. No entanto, apesar das evidências de que a BLS resulte em menos complicações pós-operatórias se comparado à linfadenectomia axilar, os seus efeitos na recidiva e na sobrevida ainda são controversos, em função da possibilidade da presença de micrometástases.

Existem poucos estudos no Brasil que buscaram avaliar o efeito da técnica de linfonodo sentinela na incidência de efeitos adversos tardios e na sobrevida, comparadas à linfadenectomia axilar; e nenhum deles foi desenvolvido na população de mulheres diagnosticadas no Rio de Janeiro. Desta forma, a realização deste tipo de estudo assume grande importância, pois pode contribuir para a compreensão dos efeitos prognósticos da técnica de BLS na realidade brasileira, além de permitir uma maior atenção às complicações pós-operatórias das mulheres submetidas a este procedimento, possibilitando uma abordagem terapêutica que proporcione maior qualidade de vida às pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Caracterizar a incidência de complicações pós-operatórias em mulheres com câncer de mama estadiamento clínico T1-T2N0M0, segundo a abordagem cirúrgica axilar, e determinar a sobrevida global e livre de doença de mulheres diagnosticadas e tratadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2007 a 2009.

4.2 ESPECÍFICOS

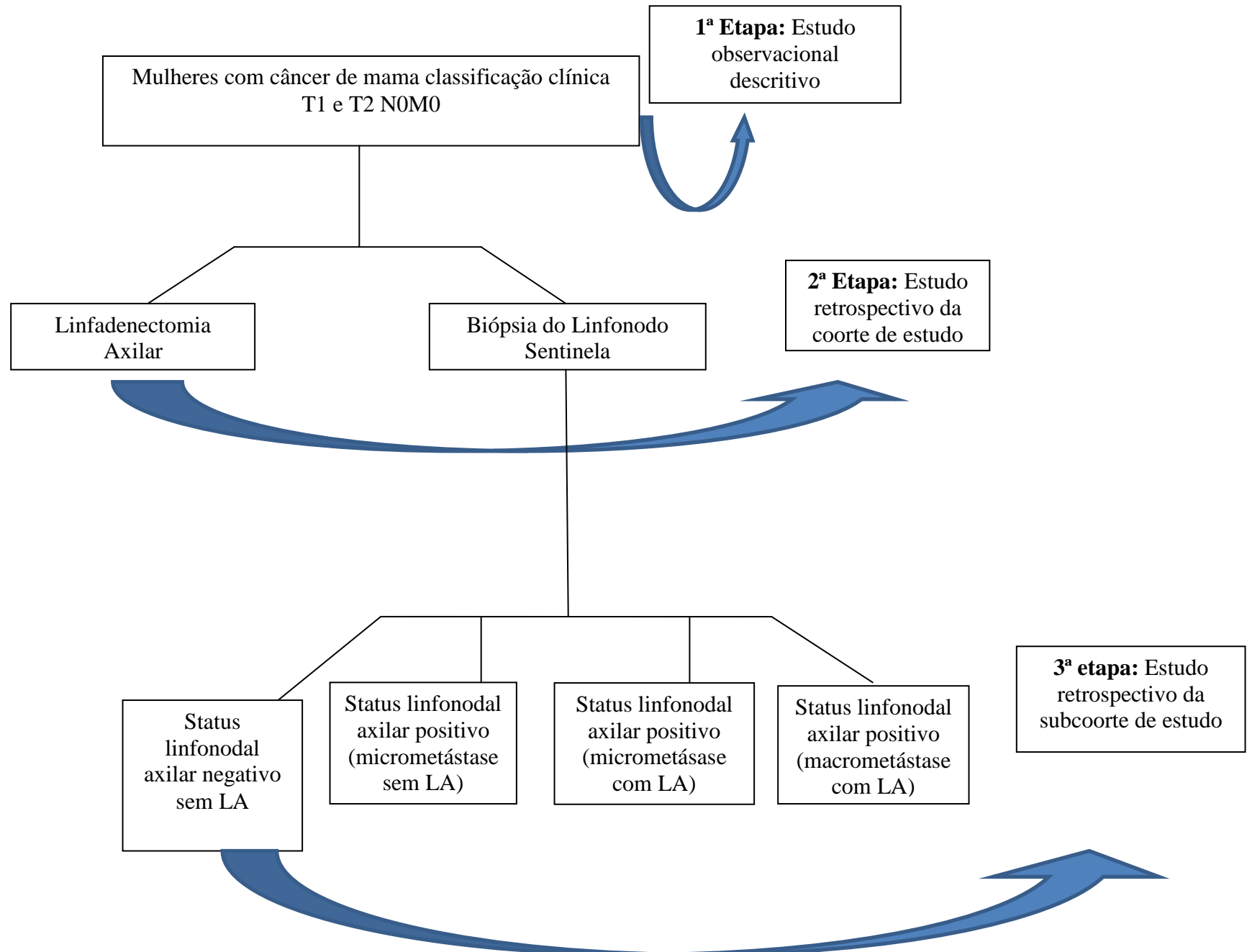
- Descrever a coorte de estudo quanto as variáveis epidemiológicas, clínicas, e o tipo de abordagem terapêutica implementada.
- Estimar a incidência das principais complicações pós-cirúrgicas, segundo o tipo de abordagem axilar (Biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar), considerando as variáveis clínicas e epidemiológicas e de tratamento implementado;
- Determinar a relação entre a abordagem axilar e a sobrevida global e livre de doença em 12, 36 e 60 meses após o tratamento, e fatores clínicos e epidemiológicos associados.

5. METODOLOGIA

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

A presente pesquisa foi constituída de um estudo observacional de uma coorte de mulheres com diagnóstico clínico T1 e T2N0M0 matriculadas e atendidas no Hospital de Câncer-III do Instituto Nacional de Câncer (HC-III/INCA), no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2009. O estudo conta com três etapas, conforme descrito no diagrama 1. Na **1ª etapa**, foi realizado um estudo observacional descritivo da coorte inicial, visando caracterizar a coorte de base quanto aos aspectos sociodemográficos, clínicos e de intervenções implementados. Na **2ª etapa**, foi feito um estudo retrospectivo da coorte, segundo a abordagem cirúrgica axilar implementada (Biópsia do Linfonodo Sentinela [BLS] ou Linfadenectomia Axilar [LA]), quanto à incidência cumulativa das principais complicações pós-operatórias (linfedema, escápula alada, infecção de ferida operatória e seroma), sobrevida global e livre de doença. Na **3ª etapa**, foi realizado um estudo retrospectivo na subcoorte de mulheres submetidas à BLS, segundo o status

linfonodal axilar e condutas implementadas, visando determinar as sobrevidas global e livre de doença.

DIAGRAMA 1: Etapas do estudo

5.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

A coorte de estudo foi constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama, classificação clínica T1 e T2 N0M0, matriculadas e atendidas no HC-III/INCA de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2009, e seguidas por um período de 5 anos.

Para a realização da **1ª etapa** do estudo, foram elegíveis o conjunto das mulheres diagnosticadas com câncer de mama (C50.1 a C50.9 do CID-10), estadiamento clínico T1 e T2 N0M0, sem restrição de idade. Foram excluídas as mulheres que realizaram tratamento para o câncer de mama em outra instituição devido à impossibilidade de se obter uma uniformização das avaliações clínicas, estadiamento clínico diferente de T1N0M0 e T2N0M0 e tipo histológico clínico *in situ*. Para a realização da **2ª etapa** do estudo foram incluídas todas as mulheres da coorte inicial submetidas à cirurgia com BLS e/ou LA, sendo excluídas aquelas que apresentaram câncer prévio em outro sítio, câncer de mama contralateral e/ou homolateral prévio e câncer de mama bilateral sincrônico, devido à impossibilidade de comparação entre os membros superiores. A **3ª etapa** do estudo foi composta pela subcoorte de mulheres submetidas inicialmente à BLS, seguidas ou não por LA, e acompanhadas no HC-III/INCA. Foram excluídas as mulheres que não foram seguidas no INCA, e consideradas perdidas as pacientes cujo prontuário físico não foi encontrado.

Assim, entre 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009 foram identificadas 1417 mulheres com estadiamento clínico T1-T2N0M0 no Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer-III/INCA. Dessas, 210 (14,82%) foram excluídas por apresentarem estadiamento clínico diferente de T1N0M0 e T2N0M0, 108 (7,6%) por terem tipo histológico clínico *in situ*, 28 (2,0%) por não terem sido submetidas à cirurgia ou que não foram submetidas à abordagem axilar, 11 (0,8%) por terem tido câncer prévio em outro sítio, 40 (2,8%) por terem câncer de mama contralateral e/ou homolateral prévio, 42 (3,0%) câncer de mama bilateral sincrônico, 18 (1,3%) por terem sido submetidas ao tratamento (completamente ou parcialmente) fora do INCA, e 27 perdidas (1,9%) por prontuários físicos não encontrados. Assim, foram incluídas no estudo 933 mulheres com estadiamento T1N0M0 e T2N0M0 ≤ 5 cm.

5.3. COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada com base na análise do sistema de informações do Registro Hospitalar de Câncer, dos prontuários das pacientes – HCIII/ INCA e da ficha de avaliação clínica do Serviço de Fisioterapia do HC-III/INCA. As informações obtidas referentes às variáveis de estudo foram registradas em um instrumento de coleta específico elaborado para esta pesquisa (Anexo I).

Foram coletadas informações sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida, conforme descritas no prontuário físico e disponível no sistema informatizado do INCA. As variáveis clínicas selecionadas foram aquelas cuja associação com as complicações pós-operatórias já estão definidas na literatura e aquelas com importância clínica.

Além disso, foram coletadas as informações referentes ao tratamento empregado e variáveis de desfechos a partir dos prontuários físico e eletrônico, e da ficha de do Serviço de fisioterapia. As variáveis de desfecho foram aquelas referentes às complicações pós-cirúrgicas no membro superior afetado, status da doença (resposta ao tratamento e recidiva) e de status vital.

As informações sobre as complicações (síndrome da rede axilar, alteração de sensibilidade, escápula alada e linfedema) foram coletadas nas avaliações feitas no setor de Fisioterapia. As três primeiras complicações foram coletadas na primeira consulta da fisioterapia que pode ter ocorrido em até 3 meses após a cirurgia, já a última foi considerada após 6 meses de cirurgia até o fim do seguimento (60 meses).

5.4. CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e clínicas coletadas foram definidas e classificadas, conforme descritas no quadro 4. Já as definições e classificações das variáveis referentes ao tipo de tratamento implementado e aos desfechos avaliados estão descritos no quadro 5.

Quadro 4. Definição e classificação das variáveis sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas.

Variável	Definição	Contínua	Categórica
Sociodemográficas			
Idade	Diferença entre a data de nascimento e a data da matrícula	Anos	- < 40 - 40-59 - ≥ 60
Cor da pele	Cor da pele auto-referida (segue o critério de coleta e classificação do IBGE)	-	- Branca - Não branca
Procedência	Município de residência na data do diagnóstico.	Descritiva	- Rio de Janeiro - Outros municípios
Estado Civil	Estado conjugal no momento da matrícula na unidade.		-com companheiro -sem companheiro
Nível Educacional	Nível de escolaridade relatado na abertura de matrícula na unidade	-	- Analfabeta - 1º grau incompleto - 1º grau completo - 2º grau incompleto - 2º grau completo - Superior completo - Superior incompleto - Sem informação
Ocupação	Pessoas em idade ativa que são classificadas quanto à condição de ocupação	-	- sem ocupação - profissão externa -do lar
Hábitos de vida			
	Definição	Contínua	Categórica
Tabagismo	Pacientes que fumavam ou não no momento da entrevista feita pelo serviço social	-	- Nunca - Sim - Ex –tabagista - Sem informação
Etilismo	Pacientes que bebiam ou não no momento da entrevista feita pelo serviço social	-	- Nunca - Sim - Ex-consumidor - Sem informação
Variáveis Clínicas			
	Definição	Contínua	Categórica
Data do diagnóstico	Data do resultado do laudo histopatológico	-	-

Quadro 4. Continuação

Data da cirurgia	Dia da intervenção cirúrgica mamária e axilar	-	-
Índice de massa corporal (IMC)	Razão entre peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros). O peso corporal e altura são aferidos pelo serviço de nutrição no momento da internação cirúrgica	-	- magreza: < 18,5 - adequado: $\geq 18,5$ e < 25 - sobrepeso: ≥ 25 - obesidade: > 29 - Sem informação
Histologia do tumor primário	Tipo histológico definido pelo laudo histopatológico emitido pela patologia clínica do INCA	-	- Lobular invasivo - ductal infiltrante - outros - Sem informação
Estadiamento tumoral	Classificação que segue os critérios do sistema TNM	-	- 0 - I - IIA - IIB - IIIA - Sem informação
Grau histológico	Classificação obtida através do laudo patológico da biópsia emitido pela patologia clínica. Quando o resultado não esteve disponível na biópsia, foi considerado o da peça cirúrgica. Segue os critérios do sistema de Nottingham	-	-1: bem diferenciado -2: moderadamente diferenciado - 3: pouca diferenciado - Sem informação
HER2	Classificação feita a partir do laudo da imunohistoquímica. Fornece informações sobre marcadores tumorais	-	- negativo - positivo - indeterminado - sem informação
Receptor de Estrogênio (RE)	Classificação feita a partir do laudo da imunohistoquímica. Fornece informações sobre marcadores tumorais	-	- negativo - positivo - sem informação
Receptor de Progesterona (RP)	Classificação feita a partir do laudo da imunohistoquímica. Fornece informações sobre marcadores tumorais		- negativo - positivo - sem informação
Lado dominante	Dimídio corporal utilizado preferencialmente na realização das atividades de vida diária		- direito - esquerdo
Tipo de cirurgia mamária	Abordagem cirúrgica mamária descrita no relatório cirúrgico		- conservadora - mastectomia
Tipo de cirurgia axilar	Abordagem cirúrgica axilar descrita no relatório cirúrgico		- BLS - LA

Quadro 4. Continuação

Nível da LA	Nível da LA removido conforme relato na descrição cirúrgica		- N I - N II - N III
Número de linfonodos removidos	Informação obtida através do resultado histopatológico da peça cirúrgica tanto na LA ou BLS	Unidade	- 0 - 1-3 - 4-10 - >10
Lateralidade cirúrgica	Lado submetido ao procedimento cirúrgico		- direito - esquerdo
Reconstrução mamária	Abordagem cirúrgica para reconstrução da mama. Foi coletada conforme descrito no relato cirúrgico. Foi coletada o tipo de técnica empregada retalho miocutâneo do reto abdominal (TRAM/VRAM), retalho do músculo grande dorsal e prótese, prótese e expensor		- Sim - Não

Quadro 5. Definição e classificação das variáveis referentes ao tipo de tratamento implementado e aos desfechos avaliados.

Variável	Definição	Contínua	Categórica
Tipo de tratamento			
Radioterapia (RT)	Foi considerada a realização de RT através de relatório preenchido pelo médico radioterapeuta após término do tratamento.		- Não - Sim
Quimioterapia (QT)	Foram verificados o momento de realização, os regimes/números de ciclos empregados e a medicação utilizada. Os dados foram coletados conforme relato em prontuário pela oncologia clínica		- Não - Sim
Imunoterapia ou terapia alvo	Foi verificado o tipo de droga ministrada, o momento de realização, quantidades de ciclos e tempo de realização do tratamento. Os dados foram coletados conforme relato em prontuário pela oncologia clínica		- Não - Sim

Quadro 5. Continuação

Hormonioterapia (HT)	Foram verificados o momento de realização, o tipo de medicação utilizada e a quantidade de anos do referido tratamento. Os dados foram coletados conforme relato em prontuário pela oncologia clínica.		- Não - Sim
Desfechos referentes à ferida operatória e membro superior homolateral à cirurgia	Definição	Continua	Categórica
Seroma	Coleção de líquido seroso que pode se acumular entre a parede torácica e os retalhos cutâneos. Consideramos presença de seroma quando pelo menos uma punção foi realizada. A informação foi coletada da evolução da sala de curativo		-Não -Sim
Infecção	Processo infeccioso em sítio cirúrgico que necessitou de uso de antibiótico. A informação foi coletada da evolução da sala de curativo		-Não -Sim
Linfedema	Avaliado por meio de perimetria dos membros superiores. A medida foi feita a 14 e 7 cm acima e 7, 14 e 21 cm abaixo da linha interarticular do cotovelo. Para a medida de mão, utilizou-se a circunferência da região metacarpiana distal. A informação foi coletada da ficha de avaliação da Fisioterapia. Considerou-se linfedema quando a diferença entre o membro afetado e o contralateral foi maior que 3,0 cm em pelo menos uma das medidas e/ou uso de malha compressiva/enfaixamento compressivo.	Cm	- < 3 cm - ≥ 3 cm

Quadro 5. Continuação

Escápula alada	Alteração observada no lado homolateral à cirurgia na qual o bordo medial e ângulo inferior da escápula ficam proeminentes, dando aspecto de asa. A informação foi coletada da ficha de avaliação da Fisioterapia.	-	- Não - Sim - Sem informação
Síndrome da Rede Axilar	Alteração observada no lado homolateral à cirurgia na qual se observa a presença de cordões linfáticos palpáveis na mama, axila, região medial de braço, espaço antecubital, antebraço ou parede abdominal.		- Não - Sim
Alteração de Sensibilidade	Alteração sensitiva em região medial de braço, axila e lateral de tórax por lesão do nervo intercostobraquial		- Não - Sim
Desfechos relacionadas ao estado da doença	Definição	Continua	Categórica
<i>Recidiva locorregional</i>	Através do exame histopatológico se confirma a presença de proliferação celular neoplásica em região já submetida a tratamento prévio, como: pele, plastrão, parede torácica, cadeias linfáticas e tecido mamário no caso de cirurgias conservadoras.		- Sim - Não
Recidiva à distância	Definida como disseminação da doença para órgãos ou tecidos distantes do tumor original. É diagnosticada através de exames de imagem: cintilografia óssea, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética		- Sim - Não
Status Vital	Verificada a partir da declaração de óbito em prontuário ou informações pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)		- Vivo - Óbito

5.5. DEFINIÇÃO DOS DESFECHOS

Na análise da incidência de complicações pós-operatórias, foram consideradas como desfecho todas as complicações agudas e crônicas ocorridas no período de seguimento. As complicações pós-operatórias agudas foram aquelas que ocorreram em até 30 dias após a cirurgia, tais como infecção de ferida cirúrgica e seroma; e aquelas que ocorreram de 30 a 90 dias após a cirurgia, que foram escápula alada, alteração de sensibilidade e síndrome da rede axilar. O linfedema foi a única complicação pós-operatória crônica avaliada neste estudo, e foi considerado linfedema as mulheres que apresentaram pelo menos uma medida de circunferência de braço homolateral à cirurgia maior ou igual a 3cm e/ou uso de luva compressiva/enfaixamento compressivo a partir de 6 meses até 60 meses após a cirurgia. Para esta análise foram consideradas 655 mulheres que tinham pelo menos uma consulta de seguimento a partir dos seis meses após a cirurgia.

Na análise do linfedema foram consideradas censuras as mulheres que não apresentaram linfedema até o final do estudo, as que foram a óbito ou foram perda de seguimento. Aquelas que foram a óbito por qualquer causa foram censuradas na data do óbito, e aquelas que foram perdas de seguimento, foram censuradas na data da última consulta.

Com relação à recidiva, foram consideradas falhas as mulheres que apresentaram proliferação celular neoplásica em região operada: pele, plastrão, tela subcutânea, parede torácica, cadeias linfáticas e tecido mamário no caso de cirurgias conservadoras; ou aquelas que apresentaram disseminação da doença para órgãos ou tecidos distantes do tumor original, confirmadas através de exame histopatológico. Foram censuradas as mulheres que não apresentaram a recidiva até o final do estudo. As pacientes que foram perdidas no seguimento foram censuradas na data da última consulta. Nesta análise, a sobrevida livre de doença foi caracterizada como o tempo decorrido entre a data da cirurgia e a data do diagnóstico de recidiva.

Para análise de sobrevida global foi considerada como falha os óbitos devido a qualquer causa, ocorridos até o final do estudo. As informações sobre o óbito (data do óbito, causa, local) foram obtidas em prontuário físico (declaração de óbito) e prontuário eletrônico. Foram censuradas as mulheres que estavam vivas ao final do estudo. Aquelas que foram perdas de seguimento, foram censuradas na data da última consulta. A sobrevida global foi

caracterizada como o tempo decorrido entre a data do diagnóstico do câncer de mama e a data do óbito.

5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva dos dados utilizando as medidas de tendência central, dispersão e medidas de frequência da coorte de mulheres com câncer de mama no período de janeiro de 2007 e dezembro de 2009. As diferenças entre as médias foram avaliadas usando o teste t-student enquanto as diferenças entre as proporções foram avaliadas usando o teste qui-quadrado. Para ambos os testes foi considerado um grau de significância de 5%.

Na análise das complicações, foram estimadas as incidências cumulativas simples das complicações agudas (síndrome da rede axilar, escápula alada, alteração de sensibilidade, seroma e infecção de ferida operatória). Foi realizada análise de Regressão Logística para o cálculo das Odds Ratios brutas com intervalo de confiança de 95%, já que essas complicações não são tempo-dependente. Em seguida foi elaborado um modelo final com as principais variáveis associadas a cada complicação aguda, tendo como critério para inclusão no modelo a importância biológica ou um grau de significância $\leq 0,20$, enquanto para saída do modelo foi considerado um grau de significância $> 0,05$.

Visando verificar a incidência cumulativa de linfedema, foi efetuada uma análise de Kaplan-Meier segundo as abordagens cirúrgicas axilares, explorando o efeito das variáveis clínicas e epidemiológicas. As diferenças entre as sobrevidas foram analisadas pelo método de Log-Rank: 95%. Foram estimadas as *hazards ratios* brutas, com seus respectivos intervalos de confiança 95%, já que linfedema é uma complicação tempo-dependente, usando a Regressão Proporcional de Cox. Em seguida foi elaborado um modelo final com as principais variáveis associadas ao linfedema, tendo como critério para inclusão no modelo a importância biológica ou um grau de significância $\leq 0,20$, enquanto para saída do modelo foi considerado um grau de significância $> 0,05$.

Além disso, foram estimadas as sobrevidas global e livre de doença através de uma análise de Kaplan-Meier segundo a abordagem cirúrgica axilar. As diferenças entre as curvas de sobrevida foram avaliadas usando o teste de Log-Rank: 95%. Por fim, foram estimadas as Hazards Ratio brutas e ajustadas de recidiva e óbito, com seus respectivos Intervalos de Confiança 95%, usando a Regressão Proporcional de Cox. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS 20.0.

5.7. RECURSOS FINANCEIROS

Este projeto não promoveu ônus para instituição envolvida. Os instrumentos necessários para a coleta dos dados (impressos) foram custeados pelo investigador principal. As pacientes selecionadas para esse estudo não tiveram nenhum ônus, uma vez que não necessitaram comparecer à instituição, resumindo-se o trabalho a coleta de informações em seus prontuários físico e eletrônico.

6. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi submetida e aprovada no Comitê de Ética e pesquisa, do INCA (CEP/INCA) sob o número 154/14 e no CEP/ENSP sob o número 836.278.

Esta pesquisa atende às exigências da resolução 196/96 revisada na Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, obtendo todas as informações com base no prontuário eletrônico e físico, além dos formulários de avaliação do Serviço de Fisioterapia do HC-III/INCA. Portanto, não foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) das participantes, uma vez que de acordo com a resolução nº466/13 do Conselho Nacional de Saúde fica estabelecido que: “Nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do comitê de ética”.

Os formulários gerados pelo presente estudo foram mantidos em armário com chave, com acesso restrito aos pesquisadores diretamente envolvidos no estudo, localizado no 8º andar da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ). Todos os dados obtidos para o estudo foram mantidos em sigilo e divulgados de forma agregada de tal forma que não seja possível a identificação de indivíduos em qualquer fase da pesquisa.

Não existiram riscos físicos para as pacientes, pois as mesmas não sofreram intervenção por parte do pesquisador e também pelo fato de que o estudo foi realizado com base nas informações obtidas em prontuários físicos e/ou eletrônicos e nos bancos de dados do serviço de fisioterapia.

7. RESULTADOS

A média de idade das mulheres incluídas no estudo foi de 57,9 anos ($\pm 12,6$). Em relação ao *status* nutricional, o IMC médio foi de 29,2 Kg/m² ($\pm 32,2$), sendo 68,8% das mulheres classificadas como sobrepeso ou obesas (Tabela 1).

Em relação às variáveis sócio-demográficas, 68,6% das pacientes eram brancas, 50,1% viviam sem companheiro, 43,7% eram analfabetas ou cursaram os estudos até o 1º grau incompleto e 53,2% afirmaram ter como atividade principal os afazeres do lar. De acordo com os hábitos de vida, 11,7% das mulheres eram tabagistas e 24,7% tinham o hábito de consumir bebida alcoólica. Outras informações sobre as características sócio-demográficas das pacientes no momento da entrada no hospital estão descritas na tabela 1.

A distribuição das características clínicas e do primeiro tratamento realizado pode ser observada na tabela 2. De acordo com esta tabela, a maioria das mulheres deste estudo (61,6%) apresentavam estadiamento clínico I (T1N0M0), 85,1% apresentavam como tipo histológico o carcinoma ductal invasivo, 65% apresentavam tumores ≤ 2 cm, 85% possuíam axila sem metástase, 41,3% tinham grau histológico 2 e a maioria (56,5) apresentava estadiamento histopatológico I. Como tratamento adjuvante, a quimioterapia foi realizada em 49,4% das mulheres e a radioterapia em 55,6%. O tratamento da hormonioterapia esteve presente em 79,7% desta população e a imunoterapia em 4,4%. A respeito do procedimento cirúrgico, a maioria das mulheres foi submetida à cirurgia conservadora (52,8%)

Em relação à abordagem axilar, 73,2% das mulheres foi submetida à biópsia do linfonodo sentinela (BLS), 15,4% à BLS seguida de linfadenectomia axilar e 11,4% fizeram linfadenectomia axilar como primeiro procedimento apesar das pacientes terem axila clinicamente negativa. A maioria das mulheres (66,4%) removeu de 1 a 3 linfonodos e 24,7% removeram mais de 10. A média de linfonodos removidos nas pacientes que foram submetidas somente à BLS foi de 2 linfonodos ($\pm 1,19$), naquelas submetidas à BLS + LA foi de 17,8 ($\pm 5,35$) e aquelas que fizeram diretamente a LA, a média foi de 18,1 ($\pm 6,30$). Em relação ao *status* linfonodal, em 85% das pacientes não foram observadas metástases, 4,4% apresentavam micrometástases e 10,6% macrometástases. Das que não possuíam metástase linfonodal, 97,5% receberam somente BLS, das que apresentavam micrometástase, 16,7% fizeram BLS seguida de LA e 60,4% das pacientes com macrometástase linfonodal foram submetidas à BLS com posterior LA (tabela 2).

As tabelas 1 e 2 também apresentam as variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e de tratamento. Segundo a abordagem axilar, as mulheres que foram submetidas

somente à BLS apresentaram média de idade de 57,3 ($\pm 12,2$), 55,0 ($\pm 12,2$) para as que receberam BLS seguida de LA e 59,9 anos ($\pm 13,9$) para as pacientes que fizeram LA como primeiro procedimento. Desta forma, verifica-se que a frequência de mulheres idosas (≥ 60 anos) foi maior no grupo submetido diretamente a LA (67,9%) do que entre as mulheres submetidas a BLS (43,8%) e BLS+LA (33,3%).

Além disso, comparadas ao grupo de mulheres submetidas à LA diretamente, o grupo de mulheres submetidas à BLS e BLS+LA, foi observado maiores frequências de pacientes com companheiro (50,7% e 59%, respectivamente vs 67%), que trabalham fora de casa (44,5% e 49,3% vs 25%) e maiores frequência de cirurgia conservadora (61,9% e 42,4% vs 8,5%), radioterapia (61,2% e 56,2% vs 18,9%), estadiamento clínico I (70% e 45,1% vs 30,2%), tamanho tumoral histopatológico ≤ 2 cm (72,8% e 49,3% vs 36,2%) e grau histopatológico 1 (24,2% e 16% vs 9,6%).

Ao final de 60 meses de seguimento, foram observados 40 casos de óbito, desses 3,5% dentre as mulheres que realizaram somente BLS, 9% nas que fizeram BLS seguida de LA e 6,6% naquelas que fizeram LA diretamente. Já a recidiva geral (locorregional e/ou distância) foi observada em 58 pacientes (5,9% em BLS, 8,3% em BLS seguida de LA e 5,7% em LA) e outro câncer primário, durante o período de seguimento, ocorreu em 17 mulheres (1,8%) (tabela 3).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sócio-demográficas, hábitos de vida (tabagismo e etilismo) e *status* nutricional segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	N total (%) ou média (DP)	Abordagem Axilar N (%) ou média (DP)			X ² p-valor
		BLS	BLS + LA	LA	
Idade (contínua)	57,9 (12,6)	57,3 (DP=12,2)	55,0 (DP=12,2)	59,9 (DP=13,9)	
Idade					
< 40	55 (5,9)	41 (6,0)	13 (9,0)	1 (0,9)	0,000
40-59	459 (49,2)	343 (50,2)	83 (57,6)	33 (31,1)	
≥ 60	419 (44,9)	299 (43,8)	48 (33,3)	72 (67,9)	
Nível Educacional					
Analfabeta + 1º incompleto	407 (43,7)	296 (43,3)	54 (37,8)	57 (53,8)	0,177
1º completo + 2º incompleto	162 (17,4)	113 (16,5)	30 (21,0)	19 (17,9)	
2º completo + sup incompleto	265 (28,4)	198 (29,0)	45 (31,5)	22 (20,8)	
Superior completo + pós-graduação	98 (10,5)	76 (11,1)	14 (9,8)	8 (7,5)	
Cor da Pele					
Não branca	293 (31,4)	229 (33,5)	38 (26,4)	26 (24,5)	0,066
Branca	640 (68,6)	454 (66,5)	106 (73,6)	80 (75,5)	
Cidade de Residência					
Rio de Janeiro	565 (60,6)	402 (58,9)	91 (63,2)	72 (67,9)	0,161
Outras cidades	368 (39,4)	281 (41,1)	53 (36,8)	34 (32,1)	
Estado Conjugal					
Com companheiro	466 (49,9)	346 (50,7)	85 (59,0)	35 (33,0)	0,000
Sem companheiro	467 (50,1)	337 (49,3)	59 (41,0)	71 (67,0)	
Ocupação					
Sem ocupação	35 (3,8)	28 (4,1)	4 (2,8)	3 (2,9)	0,001
Trabalha fora	398 (43,0)	301 (44,5)	71 (49,3)	26 (25,0)	
Do lar	492 (53,2)	348 (51,4)	69 (47,9)	75 (72,1)	
Tabagismo					
Nunca	629 (67,8)	467 (68,6)	95 (66,4)	67 (64,4)	0,605
Ex-tabagista	190 (20,5)	131 (19,2)	33 (23,1)	26 (25,0)	
Sim	109 (11,7)	83 (12,2)	15 (10,5)	11 (10,6)	
Etilismo					
Nunca	681 (73,9)	487 (72,1)	110 (76,9)	84 (80,8)	0,320
Ex-consumidor	13 (1,4)	11 (1,6)	1 (0,7)	1 (1,0)	
Sim	228 (24,7)	177 (26,2)	32 (22,4)	19 (18,3)	
IMC					
Baixo peso	36 (3,9)	30 (4,4)	5 (3,5)	1 (1,0)	0,471
Peso adequado	254 (27,3)	193 (28,3)	34 (23,6)	27 (25,7)	
Sobrepeso	334 (35,8)	244 (35,7)	53 (36,8)	37 (35,2)	
Obesidade	308 (33,0)	216 (31,6)	52 (36,1)	40 (38,1)	

*A diferença nos totais resulta de sem informação; IMC=Índice de Massa Corporal

Tabela 2 – Distribuição das variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e de tratamento segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	N total (%)	Abordagem Axilar N (%)			X ² p-valor
		BLS	BLS + LA	LA	
Estadiamento Clínico					
T1N0M0 (I)	575 (61,6)	478 (70,0)	65 (45,1)	32 (30,2)	0,000
T2N0M0 (IIA)	358 (38,4)	205 (30,0)	79 (54,9)	74 (69,8)	
Tamanho Tumoral Clínico					
≤ 2 cm	451 (57,9)	368 (67,4)	57 (42,9)	26 (26,0)	0,000
2,1 – 5,0 cm	328 (42,1)	178 (32,6)	76 (57,1)	74 (74,0)	
Tipo Histológico Clínico					
CLI	68 (7,4)	51 (7,7)	12 (8,4)	5 (4,7)	0,018
CDI	772 (84,5)	561 (84,4)	126 (88,1)	85 (80,2)	
Outros	74 (8,1)	53 (8,0)	5 (3,5)	16 (15,1)	
Grau Histológico Clínico					
1	151 (26,1)	114 (27,2)	23 (23,7)	14 (22,2)	0,589
2	330 (57,0)	230 (54,9)	60 (61,9)	40 (63,5)	
3	98 (16,9)	75 (17,9)	14 (14,4)	9 (14,3)	
HPT Tamanho Tumoral					
≤2 cm	603 (65,0)	494 (72,8)	71 (49,3)	38 (36,2)	0,000
>2 cm	325 (35,0)	185 (27,2)	73 (50,7)	67 (63,8)	
HPT Status Linfonodal					
Sem metástase	793 (85,0)	666 (97,5)	33 (22,9)	94 (88,7)	0,000
Micrometástase	41 (4,4)	17 (2,5)	24 (16,7)	0 (0,0)	
Macrometástase	99 (10,6)	0 (0,0)	87 (60,4)	12 (11,3)	
HPT Tipo					
Carcinoma Lobular Invasivo	57 (6,1)	40 (5,9)	12 (8,3)	5 (4,7)	0,001
Carcinoma Ductal Invasivo	794 (85,1)	588 (86,1)	125 (86,8)	81 (76,4)	
Outros	82 (8,8)	55 (8,1)	7 (4,9)	20 (18,9)	
HPT Grau					
1	175 (21,2)	145 (24,2)	21 (16,0)	9 (9,6)	0,003
2	340 (41,3)	243 (40,6)	50 (38,2)	47 (50,0)	
3	309 (37,5)	211 (35,2)	60 (45,8)	38 (40,4)	
Superexpressão de HER2					
Negativo	413 (75,2)	295 (75,4)	73 (72,3)	45 (78,9)	0,638
Positivo	77 (14,0)	57 (14,6)	13 (12,9)	7 (12,3)	
Indeterminado	59 (10,7)	39 (10,0)	15 (14,9)	5 (8,8)	
Receptor de Estrogênio					
Positivo	774 (83,8)	555 (82,2)	129 (89,6)	90 (85,7)	0,080
Negativo	150 (16,2)	120 (17,8)	15 (10,4)	15 (14,3)	
Receptor de Progesterona					
Positivo	703 (76,1)	504 (74,7)	118 (81,9)	81 (77,1)	0,171
Negativo	221 (23,9)	171 (25,3)	26 (18,1)	24 (22,9)	

*A diferença nos totais resulta de sem informação; HPT=histopatológico

Tabela 2 – Continuação

Variáveis	N total (%)	Abordagem Axilar			χ ²
		BLS	BLS + LA	LA	
Combinação dos Receptores Hormonais					
RE+ RP+	692 (74,9)	495 (73,3)	117 (81,2)	80 (76,2)	0,287
RE+ RP-/RE- RP+	93 (10,1)	69 (10,2)	13 (9,0)	11 (10,5)	
RE- RP-	139 (15,0)	111 (16,4)	14 (9,7)	14 (13,3)	
Triplo Negativo					
Não	488 (91,0)	343 (89,8)	93 (94,9)	52 (92,9)	0,253
Sim	48 (9,0)	39 (10,2)	5 (5,1)	4 (7,1)	
Cirurgia Mamária					0,000
Conservadora	493 (52,8)	423 (61,9)	61 (42,4)	9 (8,5)	
Mastectomia	440 (47,2)	260 (38,1)	83 (57,6)	97 (91,5)	
Reconstrução Mamária					
Não	781 (83,7)	557 (81,6)	124 (86,1)	100 (94,3)	0,000
Imediata	124 (13,3)	109 (16,0)	14 (9,7)	1 (0,9)	
Tardia	28 (3,0)	17 (2,5)	6 (4,2)	5 (4,7)	
Número de Linfonodos Removidos					
1 – 3	619 (66,4)	619 (90,6)	8 (5,6)	11 (10,5)	0,000
4 – 10	83 (8,9)	64 (9,4)	136 (94,4)	94 (89,5)	
> 10	230 (24,7)	0 (0,0)			
Quimioterapia					
Não	472 (50,6)	381 (55,8)	28 (19,4)	63 (59,4)	0,000
Sim	461 (49,4)	302 (44,2)	116 (80,6)	43 (40,6)	
Radioterapia					
Não	414 (44,4)	265 (38,8)	63 (43,8)	86 (81,1)	0,000
Sim	519 (55,6)	418 (61,2)	81 (56,2)	20 (18,9)	
Hormonioterapia					
Não	189 (20,3)	150 (22,0)	19 (13,2)	20 (18,9)	0,055
Sim	744 (79,7)	533 (78,0)	125 (86,8)	86 (81,1)	
Imunoterapia					
Não	892 (95,6)	655 (95,9)	135 (93,8)	102 (96,2)	0,492
Sim	41 (4,4)	28 (4,1)	9 (6,2)	4 (3,8)	
Metástase LFN Sentinela					
Sem metástase	699 (74,9)	666 (97,5)	33 (22,9)	0 (0,0)	0,000
Micrometástase	41 (4,4)	17 (2,5)	24 (16,7)	0 (0,0)	
Macrometástase	87 (9,3)	0 (0,0)	87 (60,4)	0 (0,0)	
Não se aplica	106 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	106 (100,0)	

*A diferença nos totais resulta de sem informação; RE=Receptor de Estrogênio; RP=Receptor de Progesterona; LFN=Linfonodo; Não se aplica=pacientes que foram submetidas à LA diretamente.

Tabela 3 – Distribuição das variáveis *status* vital, recidiva e outro primário segundo a abordagem axilar da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	N total (%)	Abordagem Axilar N (%)			X ² p-valor
		BLS	BLS + LA	LA	
Status Vital					
Vivo	893 (95,7)	659 (96,5)	135 (93,8)	99 (93,4)	0,155
Óbito	40 (4,3)	24 (3,5)	9 (6,2)	7 (6,6)	
Recidiva Locorregional					
Não	910 (97,5)	665 (97,4)	143 (99,3)	102 (96,2)	0,257
Sim	23 (2,5)	18 (2,6)	1 (0,7)	4 (3,8)	
Recidiva à Distância					
Não	891 (95,5)	657 (96,2)	133 (92,4)	101 (95,3)	0,130
Sim	42 (4,5)	26 (3,8)	11 (7,6)	5 (4,7)	
Recidiva Geral					
Não	875 (93,8)	643 (94,1)	132 (91,7)	100 (94,3)	0,518
Sim	58 (6,2)	40 (5,9)	12 (8,3)	6 (5,7)	
Outro Primário					
Não	916 (98,2)	672 (98,4)	140 (97,2)	104 (98,1)	0,635
Sim	17 (1,8)	11 (1,6)	4 (2,8)	2 (1,9)	

*A diferença nos totais resulta de sem informação; Recidiva Geral = locorregional e/ou à distância

Para análise da sobrevida global (SG), o tempo mediano de seguimento das 933 pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama foi de 60 meses. Em 12 meses a SG foi de 99,4%, em 36 meses de 98,1% e em 60 meses foi de 95,4% (tabela 4).

A análise de SG das características sócio-demográficas, de hábitos de vida e *status* nutricional da coorte encontra-se na tabela 4. Nenhuma das variáveis foi estatisticamente associada a sobrevida global.

A tabela 5 apresenta a sobrevida global em até 60 meses, segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas, de tratamento e *status* da doença. Observa-se que as mulheres submetidas ao BLS apresentaram uma sobrevida superior àquelas submetidas a LA (BLS + LA e LA diretamente) (96,2% vs 93,45%), embora com significância estatística limítrofe (Log-Rank: 95%=0,053). As mulheres com estadiamento clínico I (T1N0M0) (97,2% vs 92,7%), tamanho tumoral ≤ 2cm (97,2% vs 92,7%), o grau histopatológico 1 (98,1% vs 94,5%), ter feito hormonioterapia (92,3% vs 96,2%), e ausência de recidiva à distância (98,1% vs 38,1%) apresentaram sobrevida global significativamente maior. Após a análise considerando as três categorias separadamente (BLS, BLS + LA e LA diretamente), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (anexo IV).

Tabela 4 – Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis sócio-demográficas, de hábitos de vida e *status* nutricional da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Tempo de Sobrevida (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SG da coorte	933	40 (4,3%)	99,4	98,1	95,4	-
Idade						
< 40	55	2 (3,6)	100,0	98,1	96,2	0,869
40-59	459	19 (4,1)	99,8	98,7	95,7	
≥ 60	419	19 (4,5)	98,6	97,0	95,1	
Cor da Pele						
Não branca	293	15 (5,1)	99,3	98,3	94,5	0,393
Branca	640	25 (3,9)	99,4	98,1	95,9	
Estado Conjugal						
Com companheiro	466	19 (4,1)	99,4	98,0	95,7	0,716
Sem companheiro	467	21 (4,5)	99,4	98,0	95,2	
Ocupação						
Sem ocupação	35	4 (11,4)	100	100	86,4	0,096
Trabalha fora	398	15 (3,8)	99,7	98,2	96,1	
Do lar	492	21 (4,3)	98,8	97,7	95,5	
Nível Educacional						
Analfabeta + 1º incompleto	407	18 (4,4)	99,0	98,2	95,3	0,909
1º completo + 2º incompleto	162	8 (4,9)	99,4	96,2	94,9	
2º completo + sup incompleto	265	11 (4,2)	99,6	98,1	95,6	
Superior completo + pós-graduação	98	3 (3,1)	98,9	97,8	96,7	
Tabagismo						
Não Fumante	629	28 (4,5)	99,2	97,6	95,3	0,754
Fumante	299	12 (4,0)	99,7	99,0	95,7	
Etilismo						
Não consumidor	681	25 (3,7)	99,1	97,8	96,2	0,103
Consumidor	241	15 (6,2)	99,6	98,7	93,3	
IMC						
Baixo peso + peso adequado	290	8 (2,8)	99,6	98,6	97,0	0,150
Sobrepeso + obesidade	642	32 (5,0)	99,1	97,8	94,8	

* Calculado somente com os valores conhecidos; SG= Sobrevida Global; IMC= Índice de Massa Corporal

Tabela 5 – Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas, de tratamento e status da doença da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Tempo de Sobrevida Global (meses)			Log-Rank
			12	36	60	p-valor
SG da coorte	933	40 (4,3%)	99,4	98,1	95,4	-
Cirurgia Axilar						
BLS	683	24 (3,5)	99,7	98,8	96,2	0,053
LA (BLS + LA e LA)	250	16 (6,4)	98,0	95,9	93,4	
Estadiamento Clínico						
T1NOMO	575	15 (2,6)	99,7	99,3	97,2	0,002
T2NOMO	358	25 (7,0)	98,9	96,0	92,7	
HPT Tamanho Tumoral						
≤2 cm	603	16 (2,7)	99,5	98,6	97,2	
>2 cm	325	24 (7,4)	99,4	97,2	92,1	0,001
HPT Status Linfonodal						
Sem metástase	793	32 (4,0)	99,5	98,2	95,8	0,212
Micrometástase	41	4 (9,8)	95,1	92,6	90,0	
Macrometástase	99	4 (4,0)	99,0	97,9	95,8	
HPT Tipo						
CLI	57	2 (3,5)	100	98,2	96,3	0,922
CDI	794	35 (4,4)	99,2	97,9	95,3	
Outros	82	3 (3,7)	100	98,7	95,9	
HPT Grau						
1	175	3 (1,7)	100	99,4	98,1	0,050
2 + 3	649	34 (5,2)	99,1	97,5	94,5	
Superexpressão HER2						
Negativo	413	15 (3,6)	99,5	98,3	96,2	0,016
Positivo	77	1 (1,3)	100	100	98,6	
Indeterminado	59	6 (10,2)	98,3	96,5	88,6	
Combinação dos Receptores						
Hormonais	692	30 (4,3)	99,3	98,1	95,4	0,779
RE+RP+	93	3 (3,2)	98,9	96,7	96,7	
RE+RP-/RE-RP+	139	7 (5,0)	99,3	97,7	94,4	
RE-RP-						
Cirurgia Mamária						
Conservadora	493	15 (3,0)	99,8	99,2	96,7	0,049
Mastectomia	440	25 (5,7)	98,9	97,0	94,1	
Reconstrução Mamária						
Não	781	38 (4,9)	99,2	97,8	94,8	0,041
Sim	152	2 (1,3)	100	99,3	98,7	
Quimioterapia						
Não	472	19 (4,0)	99,1	97,6	95,7	0,815
Sim	461	21 (4,6)	99,6	98,5	95,3	
Radioterapia						
Não	414	23 (5,6)	98,5	96,8	94,2	0,085
Sim	519	17 (3,3)	99,8	99,0	96,5	

Tabela 5 – Continuação

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Tempo de Sobrevida Global (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SG da coorte	933	40 (4,3%)	99,4	98,1	95,4	-
Hormonioterapia						
Não	189	13 (6,9)	97,8	96,1	92,3	0,021
Sim	744	27 (3,6)	99,7	98,5	96,2	
Imunoterapia						
Não	892	40 (4,5)	99,3	98,0	95,2	0,158
Sim	41	0 (0,0)	100	100	100	
Triplo Negativo						
Não	488	19 (3,9)	99,4	98,3	95,9	0,833
Sim	48	2 (4,2)	97,3	97,3	94,5	
Recidiva à Distância						
Não	891	16 (1,8)	99,3	99,0	98,1	0,000
Sim	42	24 (57,1)	97,6	78,6	38,1	
Recidiva Locorregional (somente)						
Não	917	40 (4,4)	99,3	98,1	95,4	0,396
Sim	16	0 (0,0)	100	100	100	
Outro primário						
Não	916	35 (3,8)	99,5	98,3	95,9	0,000
Sim	17	5 (29,4)	94,1	88,2	70,6	

*Calculado somente com os valores conhecidos; SG= Sobrevida Global; HPT= Histopatológico; CLI= Carcinoma Lobular Invasivo; CDI= Carcinoma Ductal Invasivo; RE=Receptor Estrógeno; RP= Receptor de Progesterona BLS= Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA= Linfadenectomia Axilar.

As *hazard ratios* brutas e ajustadas para óbito estão apresentadas na tabela 6, que mostra uma redução no risco de óbito entre as mulheres que foram submetidas à BLS (HR=0,72; IC:95% 0,37 – 1,40), as que trabalhavam fora (HR=0,28; IC:95% 0,09 – 0,87), as que realizavam os afazeres domésticos (HR=0,31; IC:95% 0,11 – 0,93), ter realizado radioterapia (HR=0,69; IC:95% 0,36 – 1,30), ter realizado quimioterapia (HR=0,94; IC:95% 0,46 – 1,91) e hormonioterapia (HR=0,49; IC:95% 0,25 – 0,95). As variáveis que mostraram aumento significativo no risco de óbito foi estadiamento T2N0M0 (HR=2,75; IC:95% 1,45 – 5,22), ter recidiva à distância (HR=41,51; IC:95% 21,28 – 80,98) e apresentar outro primário (HR=8,26; IC:95% 3,22 – 21,20).

As mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela comparada à linfadenectomia axilar apresentaram uma redução no risco de óbito de 28%, mesmo ajustado por idade e estadiamento clínico, embora sem significância estatística. As mulheres com estadiamento clínico T2N0M0 apresentaram um risco de óbito 2,75 vezes maior do que as mulheres T1N0M0, independente da idade. Por outro lado, as pacientes com idade ≥ 60 anos apresentaram um aumento de 53% no risco de óbito, independente do estadiamento clínico, porém sem significância estatística (tabela 6).

Tabela 6 – Análise bruta e ajustada do risco de óbito da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Idade		
< 40	1	1
40-59	1,11 (0,26 – 4,76)	1,26 (0,29 – 5,43)
≥ 60	1,29 (0,30 – 5,54)	1,53 (0,35 – 6,57)
Cirurgia Axilar		
LA (BLS + LA e LA)	1	1
BLS	0,54 (0,29– 1,02)	0,72 (0,37 – 1,40)
Etilismo		
Não Consumidor	1	1
Consumidor	1,69 (0,89 – 3,21)	1,73 (0,90– 3,30)
Ocupação		
Sem ocupação	1	1
Trabalha fora	0,31 (0,10 – 0,95)	0,28 (0,09 – 0,87)
Do lar	0,37 (0,13 – 1,07)	0,31 (0,11 – 0,93)
HPT Status Linfonodal		
Sem metástase	1	1
Micrometástase	2,45 (0,87 – 6,93)	2,50 (0,88 – 7,14)
Macrometástase	0,99 (0,35 – 2,81)	0,90 (0,32 – 2,57)
Estadiamento Clínico		
T1N0M0	1	1
T2N0M0	2,70 (1,42 – 5,13)	2,75 (1,45 – 5,22)
HPT Tamanho Tumoral		
≤2 cm	1	1
>2 cm	2,84 (1,51 – 5,35)	2,06 (0,97 – 4,38)
HPT Grau		
1	1	1
2 + 3	3,07 (0,94 – 9,98)	2,48 (0,75 – 8,16)
Superexpressão HER2		
Negativo	1	1
Positivo	0,35 (0,05 – 2,62)	0,34 (0,04 – 2,61)
Indeterminado	3,03 (1,17 – 7,80)	3,02 (1,16 – 7,84)
Cirurgia Mamária		
Conservadora	1	1
Mastectomia	1,88 (0,99 – 3,57)	1,50 (0,77 – 2,92)

*ajuste por idade e estadiamento clínico

Tabela 6 – Continuação

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Reconstrução Mamária		
Não	1	1
Sim	0,25 (0,06 – 1,05)	0,24 (0,06 – 1,03)
Quimioterapia		
Não	1	1
Sim	1,08 (0,58 – 2,00)	0,94 (0,46 – 1,91)
Radioterapia		
Não	1	1
Sim	0,58 (0,31 – 1,09)	0,69 (0,36 – 1,30)
Hormonioterapia		
Não	1	1
Sim	0,47 (0,24 – 0,91)	0,49 (0,25 – 0,95)
Imunoterapia		
Não	1	-
Sim	0,05 (0,00 – 29,91)	
Recidiva à Distância		
Não	1	1
Sim	43,60 (23,01 – 82,60)	41,51 (21,28 – 80,98)
Outro primário		
Não	1	1
Sim	8,34 (3,27 – 21,29)	8,26 (3,22 – 21,20)

*ajuste por estadiamento clínico e idade; HPT= Histopatológico

O tempo mediano da sobrevida livre de doença (SLD) das 933 pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama foi de 60 meses. A sobrevida livre de doença da coorte de estudo em 12 meses foi de 99,5%, em 36 meses de 95,9% e em 60 meses foi de 93,3%.

O efeito das características sócio-demográficas, de hábitos de vida e IMC na SLD está descrita na tabela 7. Segundo esta tabela, a SLD em 12, 36 e 60 meses para consumidores de bebida alcoólica foi de 99,6%, 94,0% e 89,7% respectivamente (tabela 8). Apenas o *status* nutricional foi estatisticamente significativo ($p=0,019$).

A tabela 8 apresenta a sobrevida livre de doença em até 60 meses, segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e de tratamento. Observa-se que as mulheres submetidas ao BLS apresentaram uma sobrevida superior àquelas submetidas a LA (BLS + LA e LA diretamente) (93,7% vs 92,3%), embora sem significância estatística (Log-Rank=0,417). As mulheres com estadiamento clínico I (T1N0M0) (95,2% vs 90,4%), tamanho tumoral ≤ 2 cm (95,5% vs 89,2%), grau histopatológico 1 (98,2% vs 91,4%), receptores de estrogênio e progesterona positivos (95,4 vs 84,4), ter feito hormonioterapia (94,4% vs 86,6%), apresentaram sobrevida livre de doença significativamente maior. Após a análise considerando as três categorias separadamente (BLS, BLS + LA e LA diretamente), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (anexo IV).

Tabela 7 – Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis sócio-demográficas, de hábitos de vida e *status* nutricional da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Sobrevida Livre de Doença (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SLD da coorte	933	58 (6,2)	99,5	95,9	93,3	-
Idade						
<40	55	5 (9,1)	96,4	90,8	90,8	0,209
40 – 59	459	34 (7,4)	99,3	95,6	92,2	
≥60	419	19 (4,5)	99,5	97,0	95,0	
Cor da pele						
Não Branca	293	18 (6,1)	99,0	95,4	93,5	0,990
Branca	640	40 (6,2)	99,5	96,0	93,2	
Estado Conjugal						
Com companheiro	466	29 (6,2)	99,1	96,2	93,4	0,964
Sem companheiro	467	29 (6,2)	99,6	95,5	93,2	
Ocupação						
Sem ocupação	35	3 (8,6)	100	93,8	90,6	0,132
Trabalha Fora	398	32 (8,0)	99,2	94,3	91,5	
Do lar	492	23 (4,7)	99,4	97,0	94,9	
Nível Educacional						
Analfabeta + 1º incompleto	407	21 (5,2)	99,3	95,9	94,5	0,650
1º completo + 2º incompleto	162	13 (8,0)	98,8	95,5	91,1	
2º completo + sup incompleto	265	18 (6,8)	99,6	94,9	92,9	
Superior completo + pós-graduação	98	6 (6,1)	98,9	96,7	93,4	
Tabagismo						
Não fumante	629	36 (5,7)	99,2	96,0	93,9	0,337
Fumante	299	22 (7,4)	99,7	95,1	92,0	
Etilismo						
Não consumidor	681	35 (5,1)	99,4	96,5	94,5	0,019
Consumidor	241	23 (9,5)	99,6	94,0	89,7	
IMC						
Baixo peso + peso adequado	290	14 (4,8)	99,0	97,1	94,7	0,257
Sobrepeso + obesidade	642	44 (6,9)	99,5	95,3	92,7	

*Calculado somente com os valores conhecidos; SLD= Sobrevida Livre de Doença; IMC = Índice de Massa Corporal

Tabela 8 – Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo as variáveis clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e de tratamento da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Sobrevida Livre de Doença (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SLD da coorte	933	58 (6,2)	99,5	95,9	93,3	-
Cirurgia Axilar						
BLS	683	40 (5,9)	99,4	96,5	93,7	0,417
LA (BLS + LA e LA)	250	18 (7,2)	99,2	94,1	92,3	
Estadiamento Clínico						
T1N0M0	575	26 (4,5)	99,6	97,1	95,2	0,006
T2N0M0	358	32 (8,9)	98,9	93,9	90,4	
HPT Tamanho Tumoral						
≤2 cm	603	25 (4,1)	99,5	97,8	95,5	0,000
>2 cm	325	33 (10,2)	99,1	92,0	89,2	
HPT LFN						
Sem metástase	793	47 (5,9)	99,5	96,2	93,6	0,440
Micrometástase	41	2 (4,9)	97,4	97,4	94,4	
Macrometástase	99	9 (9,1)	98,0	92,8	90,6	
HPT Tipo histológico						
CLI	57	1 (1,8)	100	98,1	98,1	0,305
CDI	794	53 (6,7)	99,4	95,6	92,9	
Outros	82	4 (4,9)	98,7	97,3	94,5	
HPT grau						
1	175	3 (1,7)	99,4	98,2	98,2	0,004
2 + 3	649	52 (8,0)	99,4	94,7	91,4	
Superexpressão HER2						
Negativo	413	18 (4,4)	99,5	97,0	95,4	0,555
Positivo	77	5 (6,5)	98,7	94,7	93,3	
Indeterminado	59	4 (6,8)	98,1	96,2	91,9	
Combinação dos Receptores Hormonais						
RE+RP+						0,000
RE+RP-/RE-RP+	692	30 (4,3)	99,6	97,0	95,4	
RE-RP-	93	8 (8,6)	98,9	95,5	90,7	
	139	20 (14,4)	97,8	89,7	84,4	
Cirurgia mamária						
Conservadora	493	31 (6,3)	99,6	96,0	93,3	0,923
Mastectomia	440	27 (6,1)	99,1	95,7	93,4	
Reconstrução Mamária						
Não	781	50 (6,4)	99,4	95,9	93,1	0,498
Sim	152	8 (5,3)	99,3	96,0	94,5	
Quimioterapia						
Não	472	16 (3,4)	99,4	98,0	96,2	0,001
Sim	461	42 (9,1)	99,3	93,8	90,5	
Radioterapia						
Não	414	26 (6,3)	99,3	95,9	93,1	0,903
Sim	519	32 (6,2)	99,6	95,9	93,5	

Tabela 8 – Continuação

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos	Sobrevida Livre de Doença (meses)			Log- Rank
			%	12	36	
Hormonioterapia						
Não	189	22 (11,6)	97,8	90,9	86,6	0,000
Sim	744	36 (4,8)	99,7	97,1	94,9	
Imunoterapia						
Não	892	55 (6,2)	99,4	95,9	93,4	0,856
Sim	41	3 (7,3)	97,6	95,1	92,6	
Triplo Negativo						
Não	488	22 (4,5)	99,6	97,1	95,2	0,185
Sim	48	4 (8,3)	97,9	93,4	90,7	

*Calculado somente com os valores conhecidos; SLD= Sobrevida Livre de Doença; HPT = histopatológico; CLI= carcinoma lobular invasivo; CDI= carcinoma ductal invasivo; RE=Receptor Estrôgeno; RP= Receptor de Progesterona; BLS= Biópsia do Linfonodo Sentinela; LA=Linfadenectomia Axilar

As *hazard ratios* brutas e ajustadas para recidiva estão apresentadas na tabela 9, que mostra um aumento significativo no risco de recidiva entre as mulheres que apresentavam qualquer consumo de álcool (HR=1,75; IC:95% 1,03 – 2,98), estadiamento T2N0M0 (HR=1,97; IC:95% 1,17 - 3,32), tamanho tumoral histopatológico (HR=2,17; IC:95% 1,16 – 4,04), grau histopatológico > 1 (HR=4,12; IC:95% 1,28 – 13,30), receptores de estrogênio e progesterona negativos (HR=3,30; IC:95% 1,86 – 5,84), e ter realizado quimioterapia (HR=2,23; IC:95% 1,17 – 4,25).

Na comparação entre mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar, as primeiras apresentaram uma redução no risco de recidiva de 5%, mesmo ajustado por idade e estadiamento clínico, embora sem significância estatística. As mulheres com estadiamento clínico T2N0M0 apresentaram um aumento de 97% no risco de recidiva comparada as mulheres T1N0M0, independente da idade. Por outro lado, as pacientes com idade entre 40 e 59 anos e as com ≥ 60 anos apresentaram uma redução de 15% e 44%, respectivamente, no risco de recidiva, porém sem significância estatística (tabela 9).

Tabela 9 – Análise bruta e ajustada do risco de recidiva da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Idade		
< 40	1	1
40-59	0,78 (0,30 – 1,99)	0,85 (0,33 – 2,17)
≥ 60	0,50 (0,19 – 1,35)	0,56 (0,21 – 1,51)
Cirurgia Axilar		
LA (BLS + LA e LA)	1	1
BLS	0,79 (0,46 – 1,39)	0,95 (0,53 – 1,70)
Etilismo		
Não Consumidor	1	1
Consumidor	1,86 (1,10 – 3,14)	1,75 (1,03 – 2,98)
Ocupação		
Sem ocupação	1	1
Trabalha fora	0,90 (0,27 – 2,93)	0,78 (0,24 – 2,56)
Do lar	0,53 (0,16 – 1,77)	0,53 (0,16 – 1,79)
Estadiamento Clínico		
T1N0M0	1	1
T2N0M0	2,02 (1,21 – 3,40)	1,97 (1,17 – 3,32)
Tamanho cirúrgico		
≤2 cm	1	1
> 2 cm	2,56 (1,52 – 4,31)	2,17 (1,16 – 4,04)
HPT Status Linfonodal		
Sem metástase	1	1
Micrometástase	0,83 (0,20 – 3,42)	0,76 (0,18 – 3,16)
Macrometástase	1,56 (0,76 – 3,18)	1,36 (0,66 – 2,79)
HPT Grau		
1	1	1
2 + 3	4,73 (1,48 – 15,15)	4,12 (1,28 – 13,30)
Combinação dos Receptores		
Hormonais		
RE+RP+	1	1
RE+RP-/RE-RP+	2,03 (0,93 – 4,44)	2,00 (0,91 – 4,37)
RE-RP-	3,59 (2,04 – 6,32)	3,30 (1,86 – 5,84)
Quimioterapia		
Não	1	1
Sim	2,62 (1,47 – 4,67)	2,23 (1,17 – 4,25)
Radioterapia		
Não	1	1
Sim	0,97 (0,58 – 1,62)	1,11 (0,65 – 1,88)
Hormonioterapia		
Não	1	1
Sim	0,36 (0,21 – 0,61)	0,37 (0,22 – 0,63)

Tabela 9 – Continuação

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Imunoterapia		
Não	1	1
Sim	1,11 (0,35 – 3,56)	0,92 (0,28 – 2,95)
Triplo Negativo		
Não	1	1
Sim	2,02 (0,70 – 5,88) 0,195	1,70 (0,57 – 5,03)

*ajuste por idade e estadiamento clínico

A análise de sobrevida global e livre de doença em 60 meses da subcoorte de mulheres submetidas à BLS está apresentada na tabela 10.

Dentre as pacientes sem metástase e com micrometástases em linfonodo sentinela as que foram submetidas somente à BLS apresentaram maior sobrevida global e livre de doença comparada àquelas que realizaram BLS seguida de LA, porém sem significância estatística. Todas as pacientes com macrometástase em linfonodo sentinela foram submetidas à LA pós BLS e assim não foi possível a comparação.

Tabela 10 - Sobrevida global e livre de doença do status linfonodal histopatológico em 60 meses segundo à abordagem axilar na subcoorte de mulheres que foram submetidas à BLS

	Nº Total	Nº Eventos	Sobrevida Global	Log-Rank	Nº Total	Nº Eventos	Sobrevida Livre de Doença	Log-Rank
		%	Sem metástase	p-valor		%	Sem metástase	p-valor
Cirurgia Axilar								
BLS	666	23 (3,5)	96,3	0,073	666	40 (6,0)	93,5	0,929
BLS + LA	33	3 (9,1)	90,5		33	2 (6,1)	93,3	
		%	Micrometástase	p-valor		%	Micrometástase	p-valor
Cirurgia Axilar								
BLS	17	1 (5,9)	93,3	0,485	17	0 (0,0)	100	0,241
BLS + LA	24	3 (12,5)	87,5		24	2 (8,3)	90,7	
		%	Macrometástase	p-valor		%	Macrometástase	p-valor
Cirurgia Axilar								
BLS	-	-	-	-	-	-	-	-
BLS + LA	87	3 (3,4)	96,5		87	8 (9,2)	90,6	

Dentre as complicações de ferida operatória, avaliamos a presença ou não de seroma e infecção segundo a abordagem axilar realizada. A incidência de infecção da coorte de 933 mulheres foi de 6,2%. As pacientes que foram submetidas somente à BLS apresentaram 3,8% e as que fizeram LA como primeiro procedimento ou seguida da BLS apresentaram 12,9% de incidência com significância estatística ($p=0,000$). Seroma apresentou incidência de 39,4% em toda a coorte, sendo mais incidente nas pacientes que foram submetidas à LA (69,4%) (tabela 11). Infecção e seroma tiveram cada um 5 perdas (0,5%).

Com relação às complicações que podem ocorrer em membro superior e cintura escapular homolateral à cirurgia, foram coletadas informações sobre síndrome da rede axilar (SRA), alteração de sensibilidade (AS), escápula alada (EA) e linfedema. Todas essas complicações foram mais frequentes nas pacientes que foram submetidas à LA do que nas que fizeram somente a BLS. Essas informações estão descritas na tabela 11.

A incidência da síndrome da rede axilar (SRA) da coorte de 933 mulheres foi de 10,7% após a 1ª avaliação pós cirurgia, com 77 perdas (8,3%). As pacientes que foram submetidas somente à BLS apresentaram 6,0% e as que fizeram LA como primeiro procedimento ou seguida da BLS apresentaram 22,5% de incidência com significância estatística ($p=0,000$).

A complicação alteração de sensibilidade apresentou incidência de 57,7% em toda a coorte, sendo mais incidente nas pacientes que foram submetidas à LA (89,8%) em comparação as submetidas à BLS (45,2%) ($p=0,000$). Para AS tivemos 91 perdas (9,8%).

Escápula alada apresentou incidência de 20,7% entre as 933 mulheres avaliadas, sendo menos incidente nas pacientes que receberam a BLS como único procedimento axilar (9,1%) e mais incidente nas que receberam LA diretamente ou seguida de BLS (50%). Escápula alada apresentou 86 perdas (9,2%).

Tabela 11 – Distribuição das complicações (ferida operatória e membro superior homolateral à cirurgia) segundo a abordagem axilar

Variáveis	Abordagem Axilar			X ²
	N total (%)	N (%)		
		BLS	LA	
Infecção				
Não	870 (93,8)	654 (96,2)	216 (87,1)	0,000
Sim	58 (6,2)	26 (3,8)	32 (12,9)	
Seroma				
Não	562 (60,6)	486 (71,5)	76 (30,6)	0,000
Sim	366 (39,4)	194 (28,5)	172 (69,4)	
Síndrome da Rede Axilar				
Não				0,000
Sim	764 (89,3)	575 (94,0)	189 (77,5)	
	92 (10,7)	37 (6,0)	55 (22,5)	
Alteração de Sensibilidade				
Não				0,000
Sim	356 (42,3)	332 (54,8)	24 (10,2)	
	486 (57,7)	274 (45,2)	212 (89,8)	
Escápula Alada				
Não				0,000
Sim	672 (79,3)	552 (90,9)	120 (50,0)	
	175 (20,7)	55 (9,1)	120 (50,0)	
Linfedema				
Não				0,000
Sim	606 (92,5)	438 (97,6)	168 (81,6)	
	49 (7,5)	11 (2,4)	38 (18,4)	

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Considerando os resultados das complicações pós-operatórias em membro superior homolateral à cirurgia (síndrome da rede axilar, alteração de sensibilidade e escápula alada) segue abaixo as tabelas com as análises brutas e modelos finais (tabela 12, 13, 14 e 15).

Na análise bruta de síndrome da rede axilar as variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa foram: status linfonodal histopatológico, tipo de cirurgia mamária, infecção de ferida operatória, seroma, alteração de sensibilidade e escápula alada (tabela 12).

Para alteração de sensibilidade, além do tipo de cirurgia axilar, as variáveis idade, nível educacional, ocupação, estadiamento clínico, tamanho tumoral, grau histopatológico, status linfonodal, tipo de cirurgia mamária, infecção, seroma, síndrome da rede axilar e escápula alada demonstraram associação estatisticamente significativa (tabela 12).

Na análise das razões de chance bruta a associação estatisticamente significativa com escápula alada foi vista entre as seguintes variáveis: cirurgia axilar, cirurgia mamária,

estadiamento clínico, tamanho tumoral, status linfonodal e grau histopatológico, infecção, seroma, alteração de sensibilidade e síndrome da rede axilar (tabela 12).

Tabela 12 - Análise bruta das complicações pós-operatórias de membro superior homolateral à cirurgia segundo as variáveis sócio-demográficas, clínicas, imunohistoquímicas e de tratamento

Variáveis	Síndrome da Rede Axilar	Alteração de Sensibilidade	Escápula Alada
	Análise Bruta	Análise Bruta	Análise Bruta
	OR IC95%	OR IC95%	OR IC95%
Cirurgia Axilar			
LA (BLS + LA e LA)	1	1	1
BLS	0,22 (0,14 – 0,35)	0,09 (0,06 – 0,15)	0,10 (0,07 – 0,14)
Idade			
<40	1	1	1
40-59	0,68 (0,30 – 1,54)	0,93 (0,49 – 1,76)	0,83 (0,40 – 1,75)
≥60	0,50 (0,22 – 1,16)	0,50 (0,26 – 0,94)	1,17 (0,56 – 2,45)
Cor da Pele			
Não branca	1	1	1
Branca	0,88 (0,56 – 1,39)	1,05 (0,79 – 1,42)	0,98 (0,69 – 1,41)
Estado Conjugal			
Com companheiro	1	1	1
Sem companheiro	0,68 (0,44 – 1,05)	0,74 (0,56 – 0,97)	1,25 (0,90 – 1,75)
Ocupação			
Sem ocupação	1	1	1
Trabalha fora	0,43 (0,18 – 1,07)	1,22 (0,58 – 2,54)	0,81 (0,33 – 1,95)
Do lar	0,39 (0,16 – 0,95)	0,76 (0,36 – 1,57)	0,95 (0,40 – 2,28)
Nível Educacional			
Analfabeta + 1º incompleto	1	1	1
1º completo + 2º incompleto	1,33 (0,71 – 2,47)	1,52 (1,03 – 2,23)	1,12 (0,71 – 1,79)
2º completo + superior incompleto	1,44 (0,85 – 2,45)	1,73 (1,24 – 2,42)	1,24 (0,84 – 1,84)
Superior completo + pós-grad	2,04 (1,03 – 4,01)	1,82 (1,11 – 2,99)	0,66 (0,34 – 1,27)

Tabela 12 – Continuação

Variáveis	Síndrome da Rede Axilar	Alteração de Sensibilidade	Escápula Alada
	Análise Bruta	Análise Bruta	Análise Bruta
	OR IC95%	OR IC95%	OR IC95%
Etilismo			
Não consumidor	1	1	1
Consumidor	0,89 (0,54 – 1,47)	0,83 (0,60 – 1,13)	0,73 (0,49 – 1,09)
Tabagismo			
Não fumante	1	1	1
Fumante	1,33 (0,85 – 2,08)	1,07 (0,80 – 1,44)	1,17 (0,83 – 1,67)
IMC			
Baixo peso + Peso adequado	1	1	1
Sobrepeso + Obesidade	0,72 (0,46 – 1,12)	0,87 (0,64 – 1,16)	0,94 (0,66 – 1,35)
Estadiamento Clínico			
T1NOMO	1	1	1
T2NOMO	1,51 (0,98 – 2,33)	1,65 (1,24 – 2,20)	1,77 (1,26 – 2,47)
HPT Tamanho Tumoral			
≤2 cm	1	1	1
>2 cm	1,42 (0,91 – 2,20)	1,67 (1,24 – 2,23)	1,80 (1,28 – 2,53)
HPT Status Linfonodal			
Negativo	1	1	1
Positivo	2,80 (1,72 – 4,54)	4,05 (2,54 – 6,45)	3,53 (2,38 – 5,24)
HPT Tipo			
CLI	1	1	1
CDI	0,54 (0,25 – 1,15)	0,59 (0,32 – 1,09)	0,78 (0,41 – 1,50)
Outros	0,63 (0,23 – 1,72)	0,74 (0,35 – 1,57)	0,63 (0,26 – 1,50)
HPT Grau			
1	1	1	1
2 + 3	1,19 (0,65 – 2,19)	1,50 (1,05 – 2,14)	1,99 (1,20 – 3,31)
Cirurgia Mamária			
Conservadora	1	1	1
Mastectomia	2,26 (1,43 – 3,57)	3,27 (2,45 – 4,35)	2,69 (1,89 – 3,83)
Reconstrução Mamária			
Imediata			
Não	1	1	1
Sim	1,25 (0,69 – 2,26)	1,16 (0,78 – 1,74)	0,76 (0,46 – 1,28)
Infecção			
Não	1	1	1
Sim	2,39 (1,22 – 4,71)	4,12 (1,99 – 8,51)	1,86 (1,03 – 3,34)
Seroma			
Não	1	1	1
Sim	1,84 (1,19 – 2,84)	2,15 (1,61 – 2,87)	2,21 (1,57 – 3,09)

*IMC=Índice de Massa Corporal; HPT=Histopatológico

Tabela 12 – Continuação

Variáveis	Síndrome da Rede Axilar	Alteração de Sensibilidade	Escápula Alada
	Análise Bruta	Análise Bruta	Análise Bruta
	OR IC95%	OR IC95%	OR IC95%
Síndrome da Rede Axilar	-		
Não	1	1	
Sim		5,11 (2,79 – 9,34)	3,60 (2,29 – 5,67)
Alteração de Sensibilidade		-	
Não	1		1
Sim	5,11 (2,79 – 9,34)		4,11 (2,72 – 6,21)
Escápula Alada			
Não	1	1	-
Sim	3,60 (2,29 – 5,67)	4,11 (2,72 – 6,21)	

Nos modelos finais, BLS mostrou proteção para síndrome da rede axilar, alteração de sensibilidade e escápula alada, com associação estatisticamente significativa quando comparada à LA, independente das variáveis de ajuste. Na síndrome da rede axilar, as mulheres que foram submetidas à BLS apresentaram uma redução no risco de 63% (tabela 13). Já com relação a alteração de sensibilidade e escápula alada a redução no risco promovido pela BLS foi de 90% e 88% (tabelas 14 e 15).

Tabela 13 - Efeito da abordagem axilar no risco de síndrome da rede axilar (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,22	0,14 – 0,35	0,37	0,21 – 0,63
Idade (contínua)	0,98	0,97 – 1,00	0,98	0,96 – 0,99
Escápula Alada				
Não	1		1	
Sim	3,60	2,29 – 5,67	1,86	1,10 – 3,16
Alteração de Sensibilidade				
Não	1		1	
Sim	5,11	2,79 – 9,34	2,68	1,39 – 5,17

*ajustada por idade e demais variáveis

Tabela 14 - Efeito da abordagem axilar no risco de alteração de sensibilidade (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,09	0,06 – 0,15	0,10	0,06 – 0,16
Idade (contínua)	0,98	0,97 – 0,99	0,97	0,96 – 0,98
Cirurgia Mamária				
Conservadora	1		1	
Mastectomia	3,27	2,45 – 4,35	2,33	1,70 – 3,19

*ajustada por idade e cirurgia mamária

Tabela 15 - Efeito da abordagem axilar no risco de escápula alada (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,10	0,07 – 0,14	0,12	0,08 – 0,18
Cirurgia Mamária				
Conservadora	1		1	
Mastectomia	2,69	1,89 – 3,83	1,56	1,05 – 2,34
Síndrome da Rede				
Axilar				
Não	1		1	
Sim	3,60	2,29 – 5,67	1,93	1,15 – 3,25

*ajustada por cirurgia mamária e síndrome da rede axilar

Na análise de linfedema, 25% das censuras foram seguidas até 12 meses, 75% por 27 meses e 95% por 49 meses.

A análise de Kaplan-Meier de linfedema nos períodos de 12, 36 e 60 meses, está apresentada na tabela 16. A incidência acumulada foi de 33,6 em 60 meses na coorte de estudo, sendo mais incidente nas mulheres que foram submetidas à LA (56,7%) quando comparada as pacientes que fizeram somente BLS (3,2%).

Tabela 16 - Incidência Cumulativa de Linfedema em 12, 36 e 60 meses após cirurgia segundo abordagem axilar e demais variáveis

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Incidência Cumulativa (meses)			Log-Rank p-valor
			12 (%)	36 (%)	60 (%)	
Linfedema	655	49 (7,5)	4,0	9,3	33,6	-
Cirurgia Axilar						
BLS	449	11 (2,4)	1,8	3,2	3,2	0,000
LA (BLS + LA e LA)	206	38 (18,4)	8,5	21,5	56,7	
Idade						
< 40	35	1 (2,9)	4,0	4,0	4,0	0,268
40-59	331	25 (7,6)	1,4	6,8	30,0	
≥ 60	289	23 (8,0)	5,3	9,9	60,0	
Cor da Pele						
Não Branca	203	22 (10,8)	5,9	15,1	25,7	0,050
Branca	452	27 (6,0)	3,1	9,1	38,3	
Estado Conjugal						
Com companheiro	341	25 (7,3)	3,3	10,0	22,8	0,628
Sem companheiro	314	24 (7,6)	4,8	13,1	46,2	
Nível Educacional						
Analfabeta + 1º incompleto	279	23 (8,2)	5,5	15,1	25,7	0,401
1º completo + 2º incompleto	123	13 (10,6)	4,8	4,8	52,7	
2º completo + sup incompleto	181	10 (5,5)	2,1	8,2	31,5	
Superior completo + pós-graduação	71	3 (4,2)	1,6	9,1	9,1	
Etilismo						
Não consumidor	485	35 (7,2)	4,2	10,5	16,6	0,778
Consumidor	162	13 (8,0)	3,6	6,4	41,8	
Tabagismo						
Não fumante	443	33 (7,4)	4,6	9,4	30,8	0,827
Fumante	208	15 (7,2)	2,8	9,2	34,9	
Ocupação						
Sem ocupação	23	1 (4,3)	5,3	5,3	5,3	0,613
Trabalha fora	290	23 (7,9)	2,9	9,3	47,9	
Do lar	336	25 (7,4)	4,9	14,3	14,3	
IMC						
Baixo peso + peso adequado	208	11 (5,3)	3,9	6,2	19,6	0,127
Sobrepeso + obesidade	446	38 (8,5)	4,0	11,0	39,4	
Estadiamento Clínico						
T1NOMO	393	16 (4,1)	2,4	5,3	26,4	0,000
T2NOMO	262	33 (12,6)	6,3	13,1	44,3	
HPT						
Tamanho tumoral						
≤2 cm	411	17 (4,1)	2,9	5,9	15,4	0,000
>2 cm	240	32 (13,3)	6,0	18,9	59,6	
HPT Status Linfonodal						
Negativo	536	28 (5,2)	3,4	6,4	19,3	0,000
Positivo	119	21 (17,6)	6,6	21,1	57,1	

*Calculado somente com os valores conhecidos; HPT=Histopatológico

Tabela 16 - Continuação

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Incidência Cumulativa (meses)			Log-Rank p-valor
			12 (%)	36 (%)	60 (%)	
Linfedema	655	49 (7,5)	4,0	9,3	33,6	-
HPT Tipo						
Carcinoma Lobular Invasivo	42	1 (2,4)	3,2	3,2	3,2	0,417
Carcinoma Ductal Invasivo	552	44 (8,0)	4,5	9,5	36,1	
Outros	61	4 (6,6)	2,0	10,8	10,8	
HPT Grau						
1	114	5 (4,4)	1,1	9,3	39,6	0,180
2+3	463	40 (8,6)	4,8	11,7	35,8	
Cirurgia mamária						
Conservadora	307	18 (5,9)	3,1	7,1	52,4	0,250
Mastectomia	348	31(8,9)	4,8	14,6	25,1	
Reconstrução Mamária						
Não	538	45 (8,4)	4,6	10,0	45,9	0,026
Sim	117	4 (3,4)	2,2	3,6	3,6	
Radioterapia						
Não	326	27 (8,3)	5,2	10,5	24,1	0,365
Sim	329	22 (6,7)	2,9	8,3	43,6	
Quimioterapia						
Não	323	16 (5,0)	3,8	5,4	37,6	0,176
Sim	332	33 (9,9)	4,2	11,5	34,7	
Infecção						
Não	608	41 (6,7)	3,4	8,5	36,6	0,062
Sim	46	8 (17,4)	11,2	19,5	19,5	
Seroma						
Não	370	12 (3,2)	1,7	6,3	37,5	0,000
Sim	284	37 (13,0)	6,8	16,8	34,2	
Alteração de Sensibilidade						
Não	232	6 (2,6)	1,5	3,4	3,4	0,002
Sim	408	42 (10,3)	5,5	12,8	36,9	
Síndrome da Rede Axilar						
Não	572	36 (6,3)	3,6	7,5	35,3	0,024
Sim	82	13 (15,9)	6,8	20,0	33,4	
Escápula alada						
Não	515	30 (5,8)	3,6	7,2	27,1	0,004
Sim	139	18 (12,9)	4,7	17,2	53,1	

*Calculado somente com os valores conhecidos; HPT=Histopatológico

As hazard ratios brutas mostraram um aumento significativo no risco de linfedema entre as mulheres que apresentavam estadiamento clínico T2N0M0 (HR=3,00; IC:95% 1,65 – 5,46), tamanho tumoral histopatológico > 2cm (HR=3,20; IC:95% 1,78 – 5,77), status linfonodal positivo (HR=2,90; IC:95% 1,63 – 5,16), presença de seroma (HR=3,66; IC:95% 1,90 – 7,03), síndrome da rede axilar (HR=2,05; IC:95% 1,08 – 3,90), alteração de sensibilidade (HR=3,59; IC:95% 1,52 – 8,46), e escápula alada (HR=2,29; IC:95% 1,27 –

4,11). Pacientes que foram submetidas somente à BLS (HR=0,15; IC:95% 0,08 – 0,29) e a reconstrução mamária (HR=0,33; IC:95% 0,12 – 0,92) mostraram proteção significativa para linfedema (tabela 17).

Tabela 17 - Análise Bruta de linfedema em membro superior homolateral à cirurgia segundo as variáveis sócio-demográficas, clínicas e de tratamento

Variáveis	Linfedema
	Análise Bruta
	HR IC95%
Cirurgia Axilar	
LA (BLS + LA e LA)	1
BLS	0,15 (0,08 – 0,29)
Idade	
<40	1
40-59	1,73 (0,23 – 12,91)
≥60	2,65 (0,36 – 19,61)
Cor da Pele	
Não branca	1
Branca	0,57 (0,33 – 1,01)
Estado Conjugal	
Com companheiro	1
Sem companheiro	1,15 (0,66 – 2,01)
Ocupação	
Sem ocupação	1
Trabalha fora	2,90 (0,31 – 17,00)
Do lar	2,57 (0,34 – 19,08)
Nível Educacional	
Analfabeta + 1º incompleto	1
1º completo + 2º incompleto	1,10 (0,56 – 2,18)
2º completo + superior incompleto	0,68 (0,32 – 1,43)
Superior completo + pós- grad	0,47 (0,14 – 1,57)
Etilismo	
Não consumidor	1
Consumidor	0,91 (0,47 – 1,75)
Tabagismo	
Não fumante	1
Fumante	0,93 (0,51 – 1,72)
IMC	
Baixo peso + Peso adequado	1
Sobrepeso + Obesidade	1,67 (0,85 – 3,28)

*IMC= Índice de Massa Corporal

Tabela 17 - Continuação

Variáveis	Linfedema	
	Análise Bruta	
	HR IC95%	
Estadiamento Clínico		
T1NOMO	1	
T2NOMO	3,00 (1,65 – 5,46)	
HPT Tamanho Tumoral		
≤2 cm	1	
>2 cm	3,20 (1,78 – 5,77)	
HPT Tipo		
CLI	1	
CDI	1,52 (0,56 – 4,13)	
Outros	2,23 (0,85 – 5,88)	
HPT Grau		
1	1	
2 + 3	1,86 (0,74 – 4,72)	
Cirurgia Mamária		
Conservadora	1	
Mastectomia	1,40 (0,78 – 2,52)	
Reconstrução Mamária		
Não	1	
Sim	0,33 (0,12 – 0,92)	
Quimioterapia		
Não	1	
Sim	1,52 (0,82 – 2,80)	
Radioterapia		
Não	1	
Sim	0,77 (0,44 – 1,36)	
Infecção		
Não	1	
Sim	2,03 (0,95 – 4,35)	
Seroma		
Não	1	
Sim	3,66 (1,90 – 7,03)	
Síndrome da Rede Axilar		
Não	1	
Sim	2,05 (1,08 – 3,90)	
Alteração de Sensibilidade		
Não	1	
Sim	3,59 (1,52 - 8,46)	
Escápula Alada		
Não	1	
Sim	2,29 (1,27 – 4,11)	

*IMC=Índice de Massa Corporal; HPT=Histopatológico

No modelo final, BLS mostrou proteção para linfedema, com associação estatisticamente significativa quando comparada à LA, independente de seroma e tamanho tumoral histopatológico, com redução de 77% no risco de linfedema. Ter seroma e tamanho tumoral > 2 cm aumentou o risco de linfedema independente dos ajustes, com significância estatística (tabela 18).

Tabela 18 - Efeito da abordagem axilar no risco de linfedema (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,15	0,08 – 0,29	0,23	0,11 – 0,48
Seroma				
Não	1		1	
Sim	3,66	1,90 – 7,03	2,16	1,10 – 4,27
HPT Tamanho Tumoral				
≤ 2 cm	1		1	
>2 cm	3,20	1,78 - 5,77	2,02	1,10 – 3,70

*ajustada por seroma e tamanho tumoral histopatológico

Para a análise das complicações de ferida cirúrgica foi utilizada a Regressão Logística (bruta). Na análise bruta, as variáveis que mostraram correlação com infecção e seroma foram: IMC, staus linfonodal e tamanho tumoral histopatológico, tipo de cirurgia mamária, síndrome da rede axilar, alteração de sensibilidade e escápula alada. As variáveis idade, ocupação, nível educacional e etilismo também mostraram correlação com seroma (tabela 19).

Tabela 19 – Análise bruta das complicações de ferida operatória segundo variáveis sócio-demográficas, clínicas e de tratamento

Variáveis	Infecção	Seroma
	Análise Bruta OR IC95%	Análise Bruta OR IC95%
Idade		
<40	1	1
40-59	3,92 (0,52 – 29,30)	3,09 (1,43 – 6,71)
≥60	3,61 (0,48 – 27,14)	5,46 (2,52 – 11,85)
Cor da Pele		
Não branca	1	1
Branca	0,93 (0,53 – 1,65)	0,97 (0,73 – 1,29)
Estado Conjugal		
Com companheiro	1	1
Sem companheiro	0,74 (0,43 – 1,27)	1,17 (0,90 – 1,52)
Ocupação		
Sem ocupação	1	1
Trabalha fora	1,81 (0,23 – 13,89)	1,54 (0,70 – 3,39)
Do lar	2,78 (0,37 – 20,91)	2,30 (1,06 – 5,02)
Nível Educacional		
Analfabeta + 1º incompleto	1	1
1º completo + 2º incompleto	0,94 (0,46 – 1,93)	0,83 (0,57 – 1,20)
2º completo + superior incompleto	0,56 (0,28 – 1,15)	0,61 (0,44 – 0,84)
Superior completo + pós-grad	0,99 (0,42 – 2,34)	0,80 (0,51 – 1,26)
Etilismo		
Não consumidor	1	1
Consumidor	0,57 (0,28 – 1,14)	0,73 (0,53 – 0,99)
Tabagismo		
Não fumante	1	1
Fumante	1,02 (0,58 – 1,80)	1,01 (0,76 – 1,34)
IMC		
Baixo peso + Peso adequado	1	1
Sobrepeso + Obesidade	2,27 (1,13 – 4,55)	1,67 (1,25 – 2,25)
Estadiamento Clínico		
T1NOMO	1	1
T2NOMO	1,14 (0,66 – 1,95)	2,15 (1,63 – 2,81)
HPT Tamanho Tumoral		
≤2 cm	1	1
>2 cm	1,79 (1,05 – 3,06)	1,85 (1,41 – 2,44)
HPT Status Linfonodal		
Negativo	1	1
Positivo	3,02 (1,69 – 5,39)	2,42 (1,68 – 3,49)
HPT Tipo		
CLI	1	1
CDI	1,90 (0,45 – 8,00)	0,54 (0,31 – 0,92)
Outros	1,81 (0,34 – 9,67)	0,88 (0,45 – 1,73)
HPT Grau		
1	1	1
2 + 3	1,20 (0,59 – 2,44)	1,84 (1,27 – 2,65)

*IMC=Índice de Massa Corporal; HPT=Histopatológico

Tabela 19 – Continuação

Variáveis	Infecção		Seroma	
	Análise Bruta		Análise Bruta	
	OR IC95%		OR IC95%	
Cirurgia Mamária				
Conservadora	1		1	
Mastectomia	2,86 (1,60 – 5,11)		3,76 (2,85 – 4,97)	
Reconstrução Mamária Imediata				
Não	1		1	
Sim	1,38 (0,68 – 2,81)		0,16 (0,09 – 0,29)	
Infecção				
Não	-		1	
Sim			3,71 (2,09 – 6,58)	
Seroma				
Não	1		-	
Sim	3,71 (2,09 – 6,58)			
Síndrome da Rede Axilar				
Não	1		1	
Sim	2,39 (1,22 – 4,71)		1,84 (1,19 – 2,84)	
Alteração de Sensibilidade				
Não	1		1	
Sim	4,12 (1,99 – 8,51)		2,15 (1,61 – 2,87)	
Escápula Alada				
Não	1		1	
Sim	1,86 (1,03 – 3,34)		2,21 (1,57 – 3,09)	

No modelo final, as pacientes que realizaram somente BLS comparadas as que foram submetidas à LA como último ou único procedimento, mostraram proteção para infecção e seroma. As mulheres submetidas à biópsia do linfonodo sentinela comparada à linfadenectomia axilar apresentaram uma redução no risco de seroma de 68%, mesmo ajustado por idade, cirurgia mamária, infecção reconstrução mamária e IMC, com significância estatística. Para infecção, a redução foi de 62% independente das variáveis seroma e IMC, com associação estatisticamente significativa (tabelas 20 e 21).

Tabela 20 – Efeito da abordagem axilar no risco de infecção de ferida cirúrgica (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,27	0,16 – 0,46	0,38	0,22 – 0,70
Seroma				
Não	1		1	
Sim	3,71	2,09 – 6,58	2,48	1,33 - 4,62
IMC				
Baixo Peso + Peso adequado	1		1	
Sobrepeso + Obesidade	2,27	1,13 – 4,55	1,92	0,95 – 3,91

*ajustada por seroma e IMC

Tabela 21 – Efeito da abordagem axilar no risco de seroma (modelo final)

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Cirurgia Axilar				
LA (BLS + LA e LA)	1		1	
BLS	0,18	0,13 – 0,24	0,32	0,22 – 0,47
Idade (contínua)	1,04	1,03 – 1,05	1,02	1,01 – 1,04
Infecção				
Não	1		1	
Sim	3,71	2,09 – 6,58	2,73	1,33 – 5,59
Cirurgia Mamária				
Conservadora	1		1	
Mastectomia	3,76	2,85 – 4,97	5,37	3,80 – 7,59
Reconstrução Mamária Imediata				
Não	1		1	
Sim	0,16	0,09 – 0,29	0,10	0,05 – 0,19
IMC				
Baixo Peso + Peso adequado	1		1	
Sobrepeso + Obesidade	1,67	1,25 – 2,25	1,64	1,15 – 2,35

*ajustada por idade e demais variáveis

8. DISCUSSÃO

Os benefícios da técnica do linfonodo sentinela (BLS) na sobrevida e complicações pós-operatórias em as pacientes com câncer de mama em estadiamento precoce (T1-T2N0M0) incluindo sua acurácia na predição do status axilar tem sido demonstrado em vários estudos ao longo do tempo (Galimberti et al, 2013; Yamamoto et al, 2012; Giuliano et al; 2011; Canavese et al., 2010). Baseado nesses resultados, um resultado de BLS negativo nessas pacientes é considerado suficiente para excluir a possibilidade de metástases em outros linfonodos axilares e evitar futuro esvaziamento axilar (LA). Assim, este procedimento levaria a uma redução de morbidade em curto prazo e melhoraria a qualidade de vida (Rietman et al., 2006; Chen et al., 2009; Ashikaga et al., 2010; Wernicke et al., 2013). Entretanto, as informações sobre os efeitos de longo prazo da BLS comparado à LA de rotina ainda são considerados inadequados.

O presente estudo avaliou 933 mulheres com câncer de mama com estadiamento clínico T1-2N0M0, submetidas a BLS e LA (BLS seguida de LA e LA), e verificou que em 60 meses não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global e livre de doença das mulheres do primeiro grupo (96,2% e 93,7%) quando comparadas às do segundo grupo (93,4% e 92,3%). Resultados semelhantes foram observados por Canavese et al (2009) em um ensaio clínico randomizado realizado no Instituto Nacional de Pesquisa do Câncer da Itália (National Cancer Research Institute of Genoa, Italy), que verificou a não-inferioridade de BLS em relação à LA, em 2570 pacientes com estadiamento precoce de câncer de mama (≤ 3 cm). Os autores observaram que para ambos os grupos a sobrevida global em 5 anos foi de 97,2% (Log-Rank 95% p-valor = 0,697). A sobrevida livre de doença também não foi estatisticamente diferente entre BLS e LA (LA: 89,8%; BLS: 94,5%; log-rank p=0,715).

Ao analisarmos a coorte sem a estratificação por status linfonodal histopatológico, as mulheres submetidas à BLS comparada àquelas que realizaram LA apresentaram redução no risco de óbito e de recorrência, ainda que sem significância estatística, mesmo após a análise ajustada por idade e estadiamento clínico. Resultados semelhantes foram vistos em outros estudos, corroborando com as evidências que a realização de BLS ou de LA não interfere na sobrevida global e sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de mama inicial (Canavese et al., 2009; Yamamoto et al, 2012; Krag et al., 2010).

O estudo de coorte de Yamamoto et al (2012) com 460 mulheres, com estadiamento clínico T/T2N0M0 e seguimento de 5 anos, demonstrou resultados semelhantes ao do presente estudo. Pacientes do grupo que realizou BLS apresentaram sobrevida global de 94%

e as do grupo LA obtiveram 95,9% de sobrevida global, sem significância estatística. Similarmente, não houve diferença entre os dois grupos para sobrevida livre de doença. Neste estudo, a realização das terapias adjuvantes mostrou que a não realização da LA pode ser uma alternativa segura em pacientes com câncer de mama inicial.

Por outro lado, a indicação de LA sempre foi considerada segura, por remover toda a doença da axila, promovendo maior controle locorregional e também por fornecer informações importantes para terapia sistêmica e prognóstico. Entretanto, os efeitos adversos a curto e longo prazo da linfadenectomia axilar sempre foram uma preocupação. Esses efeitos adversos incluem linfedema, dor, redução do arco de movimento, parestesia, síndrome da rede axilar e escápula alada (Lucci et al., 2007; Langer et al., 2007). Assim, a BLS tem sido rapidamente integrada como parte do tratamento conservador do câncer de mama, por permitir evitar a LA em uma grande proporção de pacientes com estadiamento precoce do câncer de mama, além de fornecer informações importantes para orientar o tratamento adjuvante.

No entanto, apesar dos evidentes benefícios da BLS na sobrevida global e livre de doença em relação à LA, ainda existem controvérsias sobre qual abordagem axilar seria a mais adequada na presença de um resultado histopatológico de micrometástases linfonodal após BLS. Enquanto alguns autores defendem somente a conduta expectante, outros advogam que a linfadenectomia axilar pós BLS seria a abordagem mais segura e eficiente (Galimberti et al., 2013; Pepels et al., 2012; Gobardhan et al., 2011; Cox et al., 2008; Reed et al., 2009).

No presente estudo a sobrevida global entre as 41 pacientes com micrometástase foi maior nas que foram submetidas à BLS (93,3%) quando comparada as que realizaram BLS seguida de LA (87,5%), porém sem significância estatística ($p=0,485$). Similarmente, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de abordagem axilar (BLS: 100%; BLS + LA: 90,7%) com relação à sobrevida livre de doença. Esses resultados corroboram com outros estudos, que concluíram que a LA pode ser seguramente evitada em mulheres com câncer de mama inicial com micrometástase em linfonodo sentinela (Galimberti et al., 2013; Solá et al., 2013; Giuliano et al., 2011; Langer et al., 2009a; Langer et al., 2009b).

Se por um lado alguns estudos mostram que a presença de micrometástases em linfonodos axilares variem em torno de 4% a 6,6% (Ahmed et al., 2013; Grabau et al., 2013; Karam et al., 2013; Maaskant-Braat et al., 2011; Gojon et al., 2014), não têm sido observadas em estudos de coorte diferenças significativas na recorrência locorregional e à distância,

sobrevida global em 5 anos e livre de doença entre pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela quando comparadas àquelas pacientes que sofreram linfadenectomia axilar (Langer et al, 2009; Bilimoria et al., 2009; Yi et al, 2010; Gobardhan et al, 2011; Cortesi et al, 2012; Galimberti et al, 2013; Wang et al, 2014). Resultados similares foram evidenciados em ensaios clínicos randomizados (Krag et al, 2010; Giuliano et al, 2011; Galimberti et al, 2013; Solá et al, 2013; Park et al, 2014).

Apesar disso, alguns estudos têm demonstrado que micrometástase em linfonodo sentinela estão associados a efeitos adversos e isso é observado em estudos com longo período de acompanhamento. (Susnik et al., 2004; Kuijt et al., 2005; Maibenco et al., 2006; Cox et al, 2008; Boer et al, 2008; Reed et al, 2009; Pepels et al, 2012). Alguns estudos sugerem que a presença de micrometástases em linfonodo sentinela levaria a um risco de 9-21% de metástases em outros linfonodos (Cserni et al, 2004; Van Deurzen et al, 2008; Wasif et al, 2010). Em uma revisão sistemática feita por Boer et al (2010), incluindo pacientes com envolvimento linfonodal mínimo e aqueles sem doença linfonodal, revelou que depósitos nodais menores 2,0 mm apresentaram maior risco de óbito, quando comparados às mulheres sem envolvimento nodal (HR= 1,44; IC95%: 1,29-1,62).

Reed et al (2009) relataram os resultados de 1259 pacientes inscritas em um estudo multicêntrico prospectivo sobre BLS, onde 4% das participantes apresentavam micrometástases. Linfonodos positivos adicionais foram descobertos através da linfadenectomia axilar em 27% das pacientes com micrometástases. Em um seguimento médio de dez anos, a presença de micrometástases em linfonodo sentinela foi associada a uma maior recorrência à distância, quando comparadas àquelas sem doença linfonodal (14% vs 6%, HR=1,5; IC95%:1,0-2,2). Este estudo sugere que a presença de micrometástases esteve associada à linfonodos positivos adicionais e à recorrência à distância.

Mais recentemente, foi realizado na Itália um estudo multicêntrico com mulheres recrutadas em 27 instituições, com seguimento médio de cinco anos, com o objetivo de avaliar se a BLS seria semelhante à LA em pacientes com axila clinicamente negativa, tumor de no máximo 5 cm e com uma ou mais micrometástases em linfonodo sentinela. As pacientes foram randomizadas para receber LA (465 mulheres) e BLS (469 mulheres). Após cinco anos de seguimento, os autores observaram que a sobrevida livre de doença foi de 87,8% (IC95%: 84,4-91,2) no grupo sem linfadenectomia axilar após BLS e de 84,4% (IC95%: 80,7-88,1) no grupo com linfadenectomia axilar após BLS; sobrevida global foi de 97,6% no grupo LA e 97,5% no grupo sem LA. Os autores sugeriram que a linfadenectomia

axilar pode ser seguramente evitada em paciente com câncer de mama inicial e envolvimento de linfonodo sentinela limitado, pois além de minimizar os riscos das complicações pós-operatórias, não alteram a sobrevida livre de doença e sobrevida global mesmo nas pacientes com micrometástases (Galimberti et al, 2013).

Yi et al (2013) realizaram um estudo de coorte incluindo pacientes com estadiamento clínico T1-T2N0 e que apresentavam metástase em 1 a 2 linfonodos sentinela, visando verificar as sobrevidas global e livre de doença nas mulheres que foram submetidas a LA e BLS. Os autores observaram melhores sobrevidas entre as pacientes que realizaram somente BLS, mesmo controlando por estadiamento clínico. Assim, esses autores argumentam que o tratamento radioterápico adjuvante pode ter influenciado nos resultados e que regimes de quimioterapia adjuvante mais intensiva não foram adotados em pacientes que foram submetidas somente à BLS.

Os resultados de um ensaio clínico randomizado recente envolvendo mulheres com câncer de mama invasivo e classificação clínica T1-T2, sugeriu que para algumas pacientes, mesmo que as células cancerosas se encontrem em um ou dois linfonodos sentinelas, ainda assim a dissecação axilar pode não ser necessária. Esse mesmo estudo fala que o uso da BLS comparada com dissecação completa da axila não resulta em sobrevida inferior. Para o grupo que somente realizou BLS a sobrevida global em cinco anos foi de 92,5% (IC95%: 90,0-95,1%) e para LA, foi de 91,8% (IC95%: 89,1-94,5%). Já a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 82,2% (IC95%: 78,3-86,3%) para o grupo LA, e 83,9% (IC95%: 80,2-87,9%) para o grupo BLS. Na análise ajustada por terapia adjuvante e idade, BLS mostrou proteção tanto para óbito (HR: 0,87; IC95%: 0,62 – 1,23) quanto para recidiva (HR: 0,88; IC95%: 0,62 – 1,25), porém sem significância estatística (Giuliano et al, 2011).

Alguns estudos que abordaram a questão das micrometástases demonstraram que a realização de tratamento sistêmico adjuvante, e em alguns casos radioterapia, seria eficaz para o tratamento da baixa carga tumoral residual que permanece pela não realização da LA, melhorando o controle loco-regional e a sobrevida (Galimberti et al., 2013; Solá et al., 2013). Além da quimioterapia e da radioterapia, existem outras razões para poupar a dissecação axilar em mulheres com micrometástase como a pequena parcela de mulheres com envolvimento em outros linfonodos e as características biológicas tumorais do tumor primário (expressão de receptores hormonais e superexpressão de HER2 e Ki 67), podendo assim substituir a informação prognóstica anteriormente fornecida pelo status axilar (Goldhirsch et al., 2011; Caudle et al., 2011). Em nosso estudo as pacientes que apresentaram metástases linfonodais

realizaram mais terapia sistêmica adjuvante assim como o tratamento radioterápico o que pode ter influenciado nos resultados da sobrevida.

Desta forma, em função do pequeno número de casos de micrometástases observados no presente trabalho, são necessários outros estudos com maior tamanho amostral, visando avaliar a não-inferioridade da BLS comparada à LA nas sobrevidas global e livre de doença de pacientes com câncer de mama T1-2N0M0.

Os achados do presente estudo permitiram observar que a abordagem axilar pelo método de linfonodo sentinela (BLS) é equivalente à linfadenectomia axilar (LA) quanto a sobrevida global e livre de doença, independente da idade e do estadiamento. Além disso, quando avaliamos o efeito da abordagem axilar no risco de complicações pós-operatórias agudas e crônicas, verifica-se que as mulheres submetidas à BLS apresentaram uma frequência de complicações significativamente menor, quando comparadas às mulheres submetidas à LA.

Em relação às complicações de ferida operatória (até 30 dias após a cirurgia) avaliadas, foi observado que houve uma incidência de 28,5% de seroma e 3,8% de infecção entre as mulheres submetidas a BLS, enquanto que naquelas submetidas à LA foi observada uma incidência de 69,4% de seroma e 12,9% de infecção. Os fatores que se mostraram estatisticamente associados ao risco de seroma na análise bruta foram a idade, ocupação, nível educacional, estadiamento clínico, tamanho tumoral, status linfonodal, grau histopatológico, tipo de cirurgia mamária e reconstrução mamária imediata. Na análise multivariada foi observado que, comparadas às mulheres submetidas a LA, aquelas submetidas a BLS apresentaram um risco 68% menor de terem seroma (OR=0,32; IC95%: 0,22-0,47), independente da idade, do tipo de cirurgia mamária, da reconstrução mamária imediata e do IMC. Já em relação à infecção, a abordagem do BLS conferiu uma proteção de 62% (OR=0,38; IC95%: 0,22-0,70), independente da presença de seroma e IMC.

Os achados deste estudo corroboram com outros achados da literatura, onde a incidência de seroma em mulheres submetidas a BLS (variando de 1,8 a 14,0%) foram significativamente menores, comparadas a LA (variando de 7,6 a 21,0%). Resultados semelhantes foram observados para a infecção de ferida cirúrgica, cuja incidência foi estatisticamente menor entre as mulheres submetidas à BLS, que variou de 0,9 a 10,0%, comparadas a LA cuja variação foi de 1,0 a 17,0% (Wernicke et al., 2013; Rietman et al., 2003; Purushotham et al., 2005; Schulze et al., 2006; Langer et al., 2007; Lucci et al., 2007; Crane-Okada et al., 2008). É importante notar que embora esteja em consonância com a

literatura quando se compara a incidência de seroma em mulheres submetidas a BLS com aquelas que fizeram LA, a incidência de seroma da coorte deste estudo é superior àquela apresentada nos demais estudos. Este fato poderia ser explicado pela definição de seroma adotada no presente estudo, que incluiu não apenas o seroma observado na axila, mas também aqueles observados em mama ou plastrão.

O efeito independente do BLS na redução do risco de seroma e infecção de ferida cirúrgica também foram observados em estudos desenvolvidos no Reino Unido (Purushotam et al., 2005), nos EUA (Lucci et al., 2007) e Suíça (Langer et al., 2007), onde foram observadas reduções no risco de seroma variando de 40 a 78%, e de infecção de ferida operatória variando de 64 a 69%, tendo como ajustes idade, IMC e status linfonodal.

Uma metanálise com três estudos randomizados (Kell et al., 2010) determinou risco menor de infecção de ferida operatória (OR: 0,58; IC95%: 0,42-0,80; p= 0,0011) e de seroma (OR: 0,40; IC95%: 0,31 - 0,51; p= 0,0071) nas mulheres tratadas somente com BLS, comparadas àquelas que receberam LA. É provável que a BLS gere menor risco de infecção e seroma, por promover menor incisão e menor extensão na dissecação e ruptura do tecido linfático (Kell et al, 2010).

Quando avaliamos as complicações em membro superior e região escapular homolateral à cirurgia (de 30 a 90 dias após a cirurgia), tais como Síndrome da Rede axilar (SRA), alteração de sensibilidade (AS) e escápula alada (EA) foi observado que, comparada às mulheres submetidas a LA, aquelas que foram submetidas à BLS apresentaram uma incidência significativamente menor de síndrome da rede axilar (SRA: 22,5% vs 6,0%, p=0,000), alteração de sensibilidade (AS: 89,8% vs 45,2%, p=0,000), e escápula alada (EA: 50% vs 9,1%, p=0,000). Na análise multivariada verificou-se que, comparada à LA, a BLS conferiu uma proteção contra SRA estatisticamente significativa, independente da idade, da presença de escápula alada e da alteração de sensibilidade (OR=0,37; IC95%: 0,21 – 0,63). Semelhantemente, foi observada uma proteção significativa contra a alteração de sensibilidade de 90%, independente da idade e da abordagem cirúrgica mamária (OR=0,10; IC95%: 0,06 – 0,16). Da mesma forma, a BLS conferiu uma proteção estatisticamente significativa contra a escápula alada (OR=0,12; IC95%: 0,08 – 0,18), independente do tipo de cirurgia mamária e da presença de síndrome da rede axilar.

Em um estudo conduzido num centro de referência para tratamento do câncer no Rio de Janeiro, que avaliou 193 mulheres com diagnóstico de câncer de mama no período de setembro de 2008 a junho de 2009, também observou uma menor incidência de SRA entre as

mulheres submetidas à BLS (11,7%) quando comparadas as que realizaram LA (36%). Os autores observaram uma redução de 68% no risco em pacientes que foram submetidas à BLS (Bergmann et al., 2012).

A fisiopatologia da SRA ainda não está bem estabelecida, porém estudos propõe dano linfovenoso, hipercoagulação, estase superficial venosa e linfática bem como distúrbios e lesões de tecidos, como resultado da ruptura de vasos linfáticos e sanguíneos superficiais durante a cirurgia axilar. É provável que BLS promova menor risco por ser uma cirurgia com remoção de um número pequeno de linfonodos causando assim, uma interrupção discreta dos vasos linfáticos axilares (Moskovitz et al, 2001).

Embora outros estudos tenham observado maiores incidências de SRA do que aquelas observadas em nosso estudo, em todos eles a frequência de SRA foi estatisticamente menor entre as mulheres que fizeram BLS (variando de 0,9% a 20%), comparadas àquelas que fizeram LA, cuja incidência variou de 5,2% a 72% (Leidenius et al, 2003; Lacomba et al, 2009; Wernicke et al, 2013). A baixa incidência de SRA observada no presente estudo, quando comparado aos resultados da literatura, poderia ser atribuído à qualidade do serviço de fisioterapia do Hospital de Câncer-III/INCA, que realiza avaliações e orientações de prevenção de complicações pós-operatórias da mama, antes do tratamento oncológico cirúrgico e no seguimento pós-operatório (Bergmann et al., 2006).

Outros estudos também tem mostrado o efeito protetor da BLS no risco de SRA, de modo que resultados semelhantes são vistos na literatura, confirmando que essa complicação está diretamente ligada a cirurgia da axila (Moskovitz et al., 2001; Leidenius et al., 2003; Menezes et al., 2008).

Assim como em outro estudo semelhante (Bergmann et al., 2012), neste estudo foi observado que a cada ano de aumento da idade ocorre uma redução significativa de 2% no risco de desenvolver SRA, independente da abordagem axilar e da presença de alteração de sensibilidade.

É interessante notar que a presença de escápula alada conferiu um aumento de 86% no risco de SRA, enquanto a alteração de sensibilidade aumentou o risco em 168%, independente da idade, da abordagem axilar e da presença de escápula alada. Bergmann e colaboradores (2012) também observaram uma associação positiva e estatisticamente significativa entre alteração de sensibilidade e SRA, numa coorte de mulheres com câncer de mama no Rio de Janeiro. Alguns estudos explicam a relação entre SRA e alteração de sensibilidade

demonstrando que o dano linfático que causa a SRA seria o mesmo para a lesão do nervo intercostobraquial, e por terem uma possível causa comum estariam fortemente associados (Leidenius et al, 2003; Moskovitz et al., 2001).

Há na literatura uma grande divergência na frequência de desordens sensoriais em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama. A grande variabilidade na incidência é explicada pela variação no método de aferição e classificação desta complicação (avaliação subjetiva e/ou objetiva), além da variação dos períodos em que a análise foi feita. Estudos de coorte e alguns estudos randomizados encontrados observaram uma estimativa de incidência de alteração de sensibilidade que variou de 1% a 66% para BLS e de 15% a 84% para LA (Veronesi et al., 2003; Rönkä et al., 2005; Rietman et al., 2006; Mansel et al., 2006; Langer et al., 2007; Land et al., 2010; Aerts et al., 2011; Wernicke et al., 2013). A avaliação de desordens sensoriais feita pelo setor de Fisioterapia do Instituto Nacional de Câncer é baseada no auto relato da paciente o que pode justificar as altas incidências desta alteração.

A Biópsia do linfonodo sentinela conferiu uma redução de 51% no risco de alteração de sensibilidade, mesmo após ajuste pela idade e tipo de cirurgia mamária. Idade se apresentou como fator de proteção, demonstrando que a cada ano de aumento da idade houve uma redução de 1% no risco. Conforme esperado, a mastectomia mostrou aumento de 41% no risco de alteração na sensibilidade, independente da idade e do tipo de abordagem axilar. Similarmente ao nosso estudo, a metanálise realizada por Kell et al (2010) observou uma redução de 75% no risco de desordens sensoriais para as pacientes submetidas somente à BLS do que as mulheres que receberam LA após 6 meses de intervenção cirúrgica (OR: 0,25; IC95%: 0,10-0,59).

São poucos os estudos que comparam a incidência de escápula alada (EA) em mulheres submetidas a BLS e a LA, no entanto em todos eles a escápula alada esteve mais presente nas mulheres submetidas à LA. O estudo de Paim et al (2008) observaram uma incidência 8,4% nas pacientes que foram submetidas a LA, sendo que essa complicação não foi observada nas mulheres submetidas à BLS, fato que igualmente ocorreu no estudo de coorte prospectivo de Langer et al (2007). Oliveira et al (2009) avaliaram a presença de escápula alada em pacientes submetidas à LA e a incidência aos 3 meses após a cirurgia foi de 73,3% o que corrobora com os dados de nossa coorte. No estudo clínico randomizado conduzido por Adriaenssens et al (2012) na Suíça, a incidência de EA foi de 21,3% nas pacientes submetidas à LA e de 4,2% nas pacientes que receberam somente BLS. A

linfadenectomia axilar foi o fator mais fortemente associado à escápula alada conferindo um aumento de 6,1 vezes no risco de EA, independente da idade e IMC.

No presente estudo, as pacientes que se submeteram a BLS mostraram uma redução de 78% no risco de escápula alada, mesmo após o ajuste por alteração de sensibilidade. Essa proteção conferida a BLS é explicada pelo fato de que esta cirurgia permite a ressecção de poucos linfonodos e a preservação do nervo torácico longo, evitando assim a deficiência do músculo serrátil anterior (Martin e Fish, 2008).

O linfedema é a principal complicação pós-operatória crônica de membro superior relacionada ao tratamento do câncer de mama. Entre as mulheres avaliadas nesta coorte, a incidência cumulativa de linfedema aos 12 meses foi de 4,0%, aos 36 meses de 9,3%, e aos 60 meses de 33,6%. No entanto, esta incidência em até 60 meses foi significativamente menor entre as mulheres submetidas à BLS (3,2%), comparadas àquelas submetidas a LA (56,7%).

A incidência de linfedema em até 12 meses na literatura varia de 2% a 8,6% em pacientes submetidas à BLS e de 7% a 13,2% entre as pacientes submetidas à LA (Rönkä et al., 2005; Lucci et al., Ashikaga et al., 2010). Ashikaga et al (2010) observaram incidência de linfedema até 36 meses de 14,3% para LA e 7,5% para BLS. Já o estudo de Langer et al (2007) mostrou uma incidência de 3,5% para BLS e 19,1% para LA, no mesmo período de tempo.

O estudo observacional prospectivo que avaliou a incidência acumulada de linfedema em cinco anos de procedimento cirúrgico em pacientes submetidas à LA observou uma estimativa de 30,2% (Pereira, 2013). Já o estudo de coorte prospectiva de Goldberg et al (2010) avaliou a incidência em cinco anos de seguimento em pacientes submetidas à BLS e encontrou incidência de 5%, comparável aos resultados de nosso estudo.

O estudo de Norman et al (2009) avaliou a incidência acumulada de linfedema em 5 anos numa coorte de mulheres de 631 americanas com diagnóstico de câncer de mama, mensurado através de questionário. Os autores observaram um aumento no risco de linfedema ao longo do seguimento, sendo 26% no primeiro ano, 36% no terceiro e 42% no quinto ano. Estas estimativas foram superiores as de nosso estudo (4,0%, 9,3% e 33,6%) quando consideramos toda a coorte e isso pode ser explicado provavelmente pela diferença na forma de mensuração do desfecho, uma vez que em nosso estudo o linfedema foi avaliado objetivamente pelo método da circunferência, já Norman et al (2009) usaram uma ferramenta de avaliação subjetiva, na qual as pacientes podem superestimar os sintomas apresentados, uma vez que estes podem ser confundidos com linfedema, explicando assim as maiores

incidências. Além disso, em nosso estudo também foram incluídas pacientes submetidas somente à BLS além de BLS seguida de LA e LA diretamente, enquanto o estudo de Norman incluiu apenas mulheres que foram submetidas à LA.

O modelo final de fatores de risco para o linfedema incluiu o tipo de abordagem axilar, presença de seroma pós-operatório e tamanho tumoral histopatológico. Neste modelo, a BLS mostrou redução de 77% no risco de linfedema, independente da presença de seroma e do tamanho do tumor. Já o seroma e o tamanho tumoral > 2 cm aumentaram o risco de linfedema em 2,16 vezes e 2,02 vezes, respectivamente. A metanálise conduzida por DiSipio et al (2013), demonstrou um aumento 4 vezes maior no risco de linfedema quando associada à realização de LA. Del Bianco et al (2008) demonstrou uma redução significativa do risco de linfedema (48%) em pacientes que realizaram somente BLS, corroborando com os achados do presente estudo. Já o estudo de Pereira (2013) observou aumento no risco de linfedema em pacientes com formação de seroma pós-operatório conforme encontrado em nosso estudo.

Com a retirada cirúrgica dos linfonodos axilares, a produção de células de defesa e a drenagem linfática do membro superior ficam comprometidas, favorecendo a instalação de morbidades como linfedema (Voog et al, 2003). A BLS reduz a necessidade de dissecação plena dos linfonodos axilares entre a maioria das mulheres, que não apresentam evidência de comprometimento de linfonodos antes da cirurgia. Por isso está associada à menor morbidade, como o linfedema, quando comparadas àquelas com dissecação axilar (Veronesi et al, 2007).

Nosso estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. A primeira delas é apesar de incluirmos um grupo de pacientes que fizeram linfadenectomia axilar diretamente, este grupo continha mulheres com axila negativa ao exame clínico. No entanto, isso sugere que se o grupo fosse composto apenas com mulheres com axila positiva as diferenças entre BLS e LA poderiam ser maiores, falando a favor da abordagem BLS. Outra limitação foi o pequeno número de pacientes com micrometástases observado neste estudo, o que não permitiu análises ajustadas do efeito da BLS nas sobrevidas (global e livre de doença) e no risco de complicações, sendo necessário que seja realizado outros estudos com um maior número de pacientes com micrometástase. Apesar disso, o presente estudo contou com um elevado número de pacientes com estadiamento T1-2N0M0, com seguimento em 60 meses completo de quase 90% da coorte, falando a favor da consistência dos nossos achados, de modo que as estimativas encontradas não estariam sendo distorcidas por viés de seleção. Além disso, por se tratar de dados de uma mesma instituição, todos os procedimentos tanto

cirúrgicos quanto fisioterapêuticos seguiram um protocolo institucional sendo menos sujeito a variações de conduta dos profissionais.

9. CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo permitiram observar que a abordagem axilar pelo método de linfonodo sentinela (BLS) é equivalente à linfadenectomia axilar (LA) quanto a sobrevida global e livre de doença em 5 anos, independentemente da idade e do estadiamento clínico.

Observou-se ainda que em mulheres com micrometástase em linfonodo axilar, não há diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global e livre de doença em 60 meses, em mulheres submetidas a BLS comparadas àquelas submetidas à BLS seguida de LA. Em função do pequeno número de casos de micrometástases observados no presente trabalho, são necessários outros estudos com maior tamanho amostral, visando avaliar a não-inferioridade da BLS comparada à LA nas sobrevidas global e livre de doença de pacientes com câncer de mama T1-2N0M0.

Além disso, quando avaliamos o efeito da abordagem axilar no risco de complicações pós-operatórias agudas e crônicas, a BLS reduziu significativamente o risco de infecção e seroma em até 30 dias após a cirurgia; síndrome da rede axilar, alteração de sensibilidade, escápula alada em até 90 dias; e de linfedema em 60 meses de seguimento em relação às mulheres submetidas à LA.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o aumento do diagnóstico precoce e com os avanços no tratamento do câncer de mama, as preocupações relacionadas ao prognóstico e qualidade de vida das pacientes tem aumentado especialmente no que se refere à abordagem axilar. A BLS tem sido rapidamente integrada como parte do tratamento conservador do câncer de mama, por permitir evitar a LA em uma grande proporção de pacientes com estadiamento precoce do câncer de mama, além de fornecer informações importantes para orientar o tratamento adjuvante.

O câncer de mama e suas implicações são um grande problema de saúde pública, por esse motivo este trabalho traz benefícios para a saúde pública tanto quanto para a assistência direta a paciente. Os achados do presente estudo revelam que a utilização da BLS além de ser equivalente à linfadenectomia axilar quando à sobrevida global e livre de doença, é um

procedimento menos invasivo, com menor incidência de complicações agudas e crônicas, com possibilidade de alta hospitalar antecipada, proporcionando efeitos psicossociais positivos, recuperação e retorno mais rápido às atividades de vida diária, diminuição das morbidades em membro superior homolateral à cirurgia e melhor qualidade de vida. Além desses, são grandes os benefícios para a Saúde Pública, pois BLS envolve menos ônus ao sistema público de saúde, já que as pacientes necessitam de menos intervenções para a recuperação das morbidades apresentadas.

REFERÊNCIAS

ADRIAENSSENS N.; DE RIDDER M.; LIEVENS P. et al. (2012) **Scapula alata in early breast cancer patients enrolled in a randomized clinical trial of post-surgery shortcourse image-guided radiotherapy**. *World J Surg Oncol* 10:86.

AEBI, S.; DAVIDSON, T.; GRUBER, G.; CASTIGLIONE, M. **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v9-v14, 2010.

AEBI S.; DAVIDSON T.; GRUBER G.; CARDOSO F. **ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Ann Oncol* 2011, 22(Suppl 6):vi12–vi24.

AERTS P. D. M. et al. **The relationship between morbidity after axillary and long-term quality of life in breast cancer patients: The role of anxiety**. *EJSO* 37 (2011); 344-349.

AHMED et al. **Sentinel lymph nodes with isolated tumour cells and micrometastases in breast cancer: clinical relevance and prognostic significance**. *J Clin Pathol*, 2013.

AL-RAWI M. A. A.; MANSEL R. E.; JIANG W. G. **Molecular and cellular mechanism of lymphangiogenesis**. *Eur J Surg Oncol*, 2005; 31: 117-21.

AMENDOLA L. C. B.; VIEIRA R. A **Contribuição dos genes *BRCA* na Predisposição Hereditária ao câncer de mama**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, n. 51, v.4, p. 325-330, 2005.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer & Figures 2011-2012**. Atlanta: American Cancer Society, 2011.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer & Figures 2007-2008**. Atlanta: American Cancer Society, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2009**. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures**. American Cancer Society, 2011.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2012**. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2012.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)**. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.

ARMER J. M. R; FU J. M.; WAINSTOCK E.; ZAGAR E.; JACOBS L. K. **Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy**. *Lymphology*. 2004;37(2):73-91.

AZEVEDO E SILVA G et al. **Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior entre 1980 e 2006.** Rev. Saúde Pública vol.45 no.6 São Paulo Dez. 2011.

ANDERSON B. O.; SHYYAN R.; ENIU A.; SMITH R. A; YIP C. H; BESE N. S, et al. **Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines.** Breast J. 2006; 12 (Suppl 1: S3-15).

ANDERSSON Y.; BONIFACE J.; JÖNSSON P. E. et al. **Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer.** British Journal of Surgery 2012; 99: 226–231.

ANDERS C.K.; JOHNSON R.; LITTON J. et al. **Breast cancer before age 40 years.** Semin Oncol 2009; 36:237-49.

ARVOLD N.D.; TAGHIAN A.G.; NIEMIERKO A. et al. **Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy.** J Clin Oncol 2011;29:3885-91.

ASHIKAGA T.; KRAG D.; LAND S. et al. **Morbidity Results From the NSABP B-32 Trial Comparing Sentinel Lymph Node Dissection Versus Axillary Dissection.** Journal of Surgical Oncology 2010;102:111–118.

ASSOCIATION OF BREAST SURGERY AT BASO 2009. **Surgical guidelines for the management of breast cancer.** Eur J Surg Oncol 2009; 35 (Suppl 1): 1–22.

AUTIER et al. **Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries:** retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2010;341: c362.

BAFFORD A.; GADD M.; GU X.; LIPSITZ S; GOLSHAN M. **Diminishing morbidity with the increased use of sentinel node biopsy in breast carcinoma.** Am J Surg. 2010 Sep; 200(3): 374-7.

BARON R. H.; FEY J. V; BORGEM P. I.; STEMPLE M. M.; HARDICK K. R.; VANZEE K. J. **Eighteen sensations after breast cancer surgery:** a 5-year comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. Ann Surg Oncol. 2006;14(5):1653-61.

BARRANGER E. et al. **Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer.** J Surg Oncol. 2005;92(1):17-22.

BARROS A. C. S. D.; BUZAID A. C. **História natural do câncer de mama.** Rev. Bras. Mastologia; 16(4): 170-175, dez. 2006.

BERGMANN A. et al. **Fisioterapia em mastologia oncológica:** rotinas do Hospital do Câncer III/INCA. Revista Brasileira de Cancerologia 2006; 52(1): 97-109.

BERGMANN, A. **Incidência e fatores de risco do linfedema após tratamento cirúrgico para câncer de mama:** estudo de uma coorte hospitalar. [tese] Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz, 2005.

BERGMANN A.; MATTOS I. E; KOIFMAN R. J. **Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama.** Rev Bras Cancerol 2004; 50(4): 311-20.

BERGMANN A. et al. **Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery.** Breast Cancer Res Treat (2012) 131:987–992.

BERGMANN A. et al (2007) **Axillary web syndrome after lymph node dissection: preliminary results of 1004 breast cancer patients.** Lymphology 40(Suppl):198–203.

BERRY DA. et al. **Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer.** N Engl J Med, 2005. 353(17): p. 1784-92.

BENZ C. C. **Impact of aging on the biology of breast cancer.** Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008; 66(1): 65–74.

BERGKVIST L.; BONIFACE J.; JÖNSSON P. E. **Axillary Recurrence Rate After Negative Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Three-Year Follow-Up of the Swedish Multicenter Cohort Study.** Annals of Surgery, Volume 247, Number 1, January 2008.

BHARAT A.; AFT R. L.; GAO F. et al. **Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer.** J Surg Oncol 2009;100:248-51.

BILIMORIA K. Y et al. **Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer.** Clin Oncol, 2009; 27: 2946-2953.

BODMER A.; CASTIGLIONE-GERTSCH M. **Role of hormonal manipulations in patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer.** Eur J Cancer Suppl 3, p.S28-37, 2011.

BOMBARDIERI E.; BONADONNA G.; GIANNI L. (Eds.). **Breast Cancer: Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options,** 2008.

BOX R. C et al. **Shoulder movement after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy.** Breast Cancer Res Treat. 2002;75(1):35-50.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atlas de Mortalidade por Câncer (2013).** Instituto Nacional de Câncer. <http://www.datasus.gov.br>.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama: Documento de consenso.** Rio de Janeiro: INCA, 2004b.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil 2006,** Rio de Janeiro apud REBELO M. **Análise sobre classe social e fatores assistenciais como prognóstico para sobrevida de pacientes com câncer de mama**

feminina, residentes no município do Rio de Janeiro, atendidas no Instituto Nacional de Câncer. 2004 Tese (Doutorado em Clínica Médica) - UFRJ. Rio de Janeiro, 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg.** 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRENNAN S. F et al. **Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis.** Am J Clin Nutr. 2010; 91: 1294-302.

BOYLE, P. **Current situation for screening for cancer.** Ann Oncol, 2002;13 Supl 4: 189-98.

DE BOER M. et al. **Micrometastases or isolated tumour cells and the outcome of breast cancer.** N Engl J Med 2008; 361: 653-63.

DE BOER M. et al. **Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases.** J Natl Cancer Inst 2010;102: 410-425.

BRITO C.; PORTELA M. C; VASCONCELOS M. T. L. **Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro.** Rev Saúde Pública, 43(3): 481-9, 2009.

BURREL H. C; PINDER S. E. et al (1996). **The positive predictive value of mammographic signs: a review of 425 non-palpable breast lesions.** Clin Radiol 51: 277-281.

BURSTEIN H. J. et al. **Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with Her2-overexpressing metastatic breast cancer.** J Clin Oncol, n.19, p. 2722-2730, 2001.

CANAVESE G. et al. **Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial.** Annals of Oncology 20: 1001-1007, 2009.

CAREY L. A. et al. **Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study.** JAMA. Jun 7 2006; 295(21): 2492-2502.

CARTER, C. L.; ALLEN, C.; HENSON, D. E. **Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.** Cancer, vol. 63, no. 1, pp. 181-187, 1989.

CAUDLE A. S. et al. **Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial.** Ann Surg Oncol 2011;18:2407e2412.

CHEN J. J. et al. **Sentinel node biopsy and quality of life measures in a Chinese population.** Eur J Surg Oncol 2009;35(9):921-7.

CHIA S. et al (2008) **Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers.** J Clin Oncol 26:5697-5704.

CHIE W. C. et al. **Prognostic factors for the survival of Taiwanese breast cancer patients.** J Formos Med Assoc 2002; 10:98-103.

CIANFROCA, M.; GOLDSTEIN, L. J. **Prognostic and Predictive Factors in Early- Stage Breast Cancer.** The Oncologist 2004; 9:606-616.

CLARK, G. M. **Pronostic and preditive factors. Breast Cancer.** Vol 2 No.2. October,1995.

CODY H. S. **Clinical aspects of sentinel node biopsy.** Breast Cancer Res 2001; 3:104-8.

COLLEONI et al. **Outcome of special types of luminal breast cancer.** Annals of Oncology, October, 2011.

COLEMAN M. P. et al. **Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD).** Lancet Oncol 2008; 9: 730–56.

COLOMBO P. E. et al. **Microarrays in the 2010s: the contribution of microarray-based gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction.** Breast Cancer Research 2011, 13:212.

COX C. E. et al. **Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer.** J Am Coll Surg. 2008; 206:261–268.

CURADO M. P. **Breast cancer in the world: Incidence and mortality.** Salud Publica Mex 2011; 53:372-384.

CORTESI L. et al. **Prognosis and Treatment of Micrometastatic Breast Cancer Sentinel Lymph Node: A Population-Based Study.** Journal of Surgical Oncology 2012; 106: 399–405.

CRANE-OKADA R. et al. **Long-term Morbidity of Sentinel Node Biopsy versus Complete Axillary Dissection for Unilateral Breas Cancer.** Annals of Surgical Oncology (2008). 15(7): 1996-2005.

CROWE, J. P. et al. **Does core needle biopsy accurately reflect breast pathology?** Surgery, v. 134, n. 4, p. 523-8, 2003.

CSERNI G. et al. **Meta-analysis of nonsentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer.** Br J Surg 2004; 91:1245-1252.

CYR A. et al. **Disease Recurrence in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients Forgoing Axillary Lymph Node Dissection.** Ann Surg Oncol (2012) 19:3185–3191.

DELGADO F. C. R.; PÉREZ M. P.; PABLOS D. L. **Análisis de la supervivencia del cáncer de mama durante el decenio 1999-2008 en un Hospital Público de Madrid.** Rev. Esp. Salud Publica [online]. 2012, vol.86, n.6.

DEL BIANCO. P. et al. **Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial.** European Journal of Surgical Oncology (EJSO), v. 34, may 2008, pages 508-513.

Deurloo E. E. et al. **Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer.** Eur J Cancer. 2003 May; 39(8): 1068-73.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, CFM. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama, 2001.

DILLON M. F et al. **The accuracy of ultrasound, stereotactic and clinical core biopsies in diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases.** Ann Surg, v. 242, n. 5, p. 701-7, 2005.

DI SAVERIO, S.; GUTIERREZ, J.; AVISAR, E. (2008). **A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma.** Breast cancer research and treatment, 111(3), 541-7.

DISIPIO, T. et al. **Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** The lancet oncology, v. 14, n. 6, p. 500-15, maio. 2013.

DOLAPSAKIS, G. et al. **Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete.** Eur J Cancer, 37(21): 1531-1536, ago. 2001.

DUFFY S. W. et al. **The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties.** Cancer. 2002;95(3):458-69.

DUNNWALD LK, ROSSING MA, LI CI. **Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients.** Breast Cancer Res. 2007; 9(1): R6.

DUTRA, M. C et al. **Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.31, no.2, Rio de Janeiro, Feb. 2009.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. **Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.** Lancet. May 20 2000; 355(9217): 1757-1770.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** Lancet 2005a; 366: 2087–2106.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** Lancet 2005b; 365: 1687–1717.

EDGE S. B. et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Philadelphia: Springer; 2010.

EIDT E. R. **Correlação do BI-RADS em mamografia e ultrassonografia com o anatomopatológico na avaliação das lesões mamárias impalpáveis** [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.

EISENBERG A. L. A. **Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares**. Coorte hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil 2004. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.

EISNER A.; LUOH S. W. **Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage Disease**. Current Eye Research,; v.36, n.10, p. 867–885, 2011.

ELMORE, J. G. et al. **Screening for breast cancer**. Journal of the American Medical Association, v. 293, p. 1245-1256, 2005.

ELSTON C. W.; ELLIS I. O. (1991) **Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up**. Histopathology Nov; 19(5): 403-10.

EL SAGHIR N. S. et al. **Effects of young age at presentation on survival in breast cancer**. BMC Cancer 2006; 6:194.

EROLE S. P. et al. **Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways**. Cancer Treatment Reviews, p. 1-10, 2011.

FABRO et al. **Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risks**. The Breast 21 (2012), 321-325.

Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide**. IARC Cancerbase No. 10. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2010, <http://globocan.iarc.fr/>

Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No. 11** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/fevereiro/2014.

FERRERO-POUS et al. **Relationship between c-ERB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis**. Clin. Cancer Res 2000; 6: 4745-4754.

FERREIRA, B. P. S. et al. **Morbidade entre a pós biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação axilar no câncer de mama**. Rev Assoc Med Bras 2008; 54(6): 517-21.

FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004.

FILHO, F et al. **Avaliação do impacto do status dos receptores hormonais e da proteína Her-2 no prognóstico do câncer de mama**. Rev. Bras. Mastologia; 21(1): 31-37, jan-mar, 2011.

FISHER, B.; BAUER, M.; WICKERHAM, D. L. **Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer.** An NSABP update," *Cancer*, vol. 52, no. 9, pp. 1551–1557, 1983.

FISHER B. et al. **Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.** *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.

FITZGIBBONS, P. L. et al. **Prognostic factors in breast cancer.** College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, Chicago, v. 124, n. 7, 966-978, jul 2000.

FLEISSIG A. et al. **Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 95(3): 279-93.

FONSECA L. A. M.; ELUF-NETO J.; FILHO V. W. **Trends of cancer mortality in Brazilian state capitals, 1980-2004.** *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3): 309–12.

FOULKES W. D.; SMITH I. E.; REIS-FILHO J. S. **Triple-negative breast cancer.** *N Engl J Med.* Nov 11 2010;363(20): 1938-1948.

Franco, J. et al. **Tratamento cirúrgico do câncer de mama.** In: Franco, J. *Mastologia - Formação do especialista.* 1º edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 1997.

FREITAS-JUNIOR R. et al. **Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009.** *Clinics* 2012; 67(7): 731-737.

GALIMBERTI V. et al. *for the International Breast Cancer Study Group Trial 23–01 investigators.* **Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.

Galimberti V. et al. **Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer?** *Breast Cancer Res Treat* (2012) 131:819–825.

GARICOCHEA, B. et al. **Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial.** *Rev Saúde Pública* 2009; 43(2): 311-7.

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 (6):569-575.

GLECHNER A. et al. **Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Eur J Cancer*, 2013 Mar; 49(4): 812-25.

GOBARDHAN P. D et al. **Prognostic Value of Lymph Node Micrometastases in Breast Cancer: a Multicenter Cohort Study.** *Ann Surg Oncol* (2011) 18: 1657-1664

GOJON H.; FAWUNMI D.; VALACHIS A. **Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** *EJSO* 40 (2014) 5-11.

GOLDBERG, J. I et al. **Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema.** *Annals of surgical oncology*, v. 17, p. 3278-86, 2010.

Goldhirsch A. et al. Panel members. **Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011.** *Ann Oncol* 2011, 22:1736-1747.

GOLDENBERG M. M. **Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer.** *Clin Ther*, v. 21, n. 2, p. 309-318, 1999.

GOTZCHE P. C; NIELSEN M. **Screening for breast cancer with mammography.** *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19(1).

GOUVEIA, P. F et al. **Avaliação da amplitude de movimento e força da cintura escapular em pacientes de pós-operatório tardio de mastectomia radical modificada.** *Fisioter Pesq.*, São Paulo, v. 15, n. 2, 2008.

GOYAL A.; MANSEL R. E. **Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer.** *Current Opinion in Oncology* 2008, 20: 621–626.

GUERRA M. R. et al. **Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(11): 2455-2466, 2009.

GRABAU D. et al. **Completion axillary dissection can safely be omitted in screen detected breast cancer patients with micrometastases: a decade's experience from a single institution.** *EJSO* 39 (2013) 601-607

GRABAU D. et al. **Axillary lymph node micrometastases in invasive breast cancer: National figures on incidence and overall survival.** *APMIS* 2007; 115: 828-837.

GRIFFITHS C. L.; OLIN J. L. **Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options.** *J Pharm Pract* 2012; 25(3):319-23.

HARRIS J. R. et al (2004) **Diseases of the breast.** Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 3rd ed.

HARTLEY M. C.; MCKINLEY B.P.; ROGERS E.A. **Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or =40) breast cancer patients a case control study.** *Am Surg.* 2006;72(12):118994.

HASSAN M. S. U. et al. **Chemotherapy for Breast Cancer (Review).** *Oncology Reports*, p. 1121-1131, 2010.

HENRY-TILLMAN R. S.; KLIMBERG V. S. **In Situ Breast Cancer**. Current Treatment Options in Oncology, p. 199-209, 2000.

HAYES S. C. et al. **Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-term and adversely influences quality of life**. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(1):92.

HOPPENFELD S. **Propedêutica ortopédica: coluna e extremidades**. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996.

HULKA B. S.; MOORMAN P. G. **Breast cancer: hormones and other risk factors**. Maturitas, v. 61, n. 1-2, p. 203-213, 2008.

HUNT K. K. **Axillary Dissection in Women with invasive breast Cancer and Sentinel Node Metastasis**. Current Breast Cancer Reports. Jun 2011, Volume 3, Issue 2, pp 75 – 78.

HUSEN M.; PAASCHBURG B.; FLYGER H. L. **Two-step axillary operation increases risk of arm morbidity in breast cancer patients**. Breast. 2006; 15(5): 620-8.

HUSTED A. et al. **Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group**. Breast 2008;17:138 – 47.

INTERNATIONAL SOCIETY OF LYMPHOLOGY (ISL). **The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: Consensus Document of the International Society of Lymphology**. Lymphology 46 (2013), 1-11.

IARC Handbooks of Cancer Prevention in, Volume 7: **Breast Cancer Screening**. [accessed Jan 25, 2013] Available at: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/Handbook7_Breast-1.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**, v. 4. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Disponível em: <http://www.uicc.org> . Capturado em 03 de junho de 2013.

JEMAL A. et al. **Global cancer statistics**. Cancer J Clin. 2011; 61(2):69–90.

KAPLAN SS (2001). **Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue**. Radiology 221:641–649.

KARAM I. et al. **pN0(iD) Breast Cancer: Treatment Patterns, Locoregional Recurrence, and Survival Outcomes**. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 87, No. 4, pp. 731-737, 2013.

KAUFMANN M. et al (2007). **Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006**. Ann Oncol 18:1927–1934.

KELL M. R. et al. **Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis.** *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(2):441–7

KIM, H. S. et al. **Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer.** *J Breast Cancer* 2012, Decembre; 15(4): 401-406.

KOLB T. M.; LICHY J.; NEWHOUSE J. H. (2002). **Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factor that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.** *Radiology* 225: 165–175.

KONECNY G. et al. (2003). **Quantitative association between HER-2/ neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer.** *J Natl Cancer Inst* 95:142–153.

KOOTSTRA J. J. et al. **A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection.** *Breast Cancer Research and Treatment* May 2013, Volume 139, Issue 1, pp 125-134.

Krag D. N. et al. **Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–33.

KUBBA AA. **Breast cancer and the pill.** *JRSM.* 2003; 96: 280-283.

KUIJT G. P. et al. **The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients.** *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500–505.

LACOMBA MT. **Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study.** *Breast Cancer Res Treat* (2009); 117: 625-630.

LAND S. R et al. **Patient-Reported outcomes in sentinel node negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III Protocol B-32.** *J Clin Oncol*, set 2010; 28: 3929-3936.

LANGER I. et al. **Morbidity of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) Alone Versus SLN and Completion Axillary Lymph Node Dissection After Breast Cancer Surgery: a Prospective Swiss Multicenter Study on 659 Patients** *Annals of Surgery.* Volume 245, Number 3, March 2007.

LANGER I. et al. **Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients.** *EJSO* 35 (2009a) 805- 813.

LANGER I. et al. **Axillary Lymph Node Dissection for Sentinel Lymph Node Micrometastases May Be Safely Omitted in Early-Stage Breast Cancer Patients: Long-Term Outcomes of a Prospective Study.** *Ann Surg Oncol* (2009b) 16:3366–3374.

LAPORTE S. et al. **Consistency of Effect of Docetaxel Containing Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early Stage Breast Cancer Independent of Nodal Status: Meta-analysis of 12 Randomized Clinical Trials** [abstract 605]. Presented at the 2009 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 11, 2009.

LAURIDSEN M. et al. **Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer.** *Acta Oncol* 2008; 47: 569-75.

LEIDENIUS, M.; LEPPANEM, E.; KROGERUS, L. **Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance en breast cancer.** *Am J Surg* 2003; 185 (2): 127-30.

LEIDENIUS M. et al. **The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance.** *J Surg Oncol.* 2005; 92(1): 23-31.

LEDUC O. et al (2009). **Axillary web syndrome: nature and localization.** *Lymphology* 42(4):176–181.

L'HERMITEA M. et al. **Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review.** *Maturitas*, n. 60, v. 3-4, p. 185-201, 2008.

LIEW P. L. et al. **Rapid Staining and Immediate Interpretation of Fine-Needle Aspiration Cytology for Palpable Breast Lesions: Diagnostic Accuracy, Mammographic, Ultrasonographic and Histopathologic Correlations** *Acta Cytologica* 2011;55:30–37.

LUCCI et al. **Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011.** *J Clin Oncol* 25: 3657-3663, 2007.

LYMAN G. H. et al. **American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer.** *J Clin Oncol*, 2005; 23:7703-7720.

MAASKANT- BRAAT A. et al. **Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study.** *Breast Cancer Research and Treatment.* May 2011, volume 127, issue 1, pp 195-203.

MADSEN et al. **Arm morbidity following lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group.** *The Breast*, v.17, april, pages 138-147, 2006.

MANSEL R. E. et al. **Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial.** *Journal of the National Cancer Institute*, May 3, 2006; 98 (9): 599-609.

Maibenco D. C. et al. **Significance of micrometastases on the survival of women with T1 breast cancer.** *Cancer* 2006; 107:1234-9.

MARCKS P. **Lymphedema**: pathogenesis, preventions, treatment. *Cancer Practice*, 1997; 5:32-8.

MARTIN R. M, FISH D. E. **Scapular winging**: anatomical review, diagnosis, and treatments. *Current Rev Musculoskelet Med* 2008, 1: 1-11.

MARTELLI G.; BORACCHI P.; PALO M. et al. **A Randomized Trial Comparing Axillary Dissection to No Axillary Dissection in Older Patients With T1N0 Breast Cancer**: Results After 5 Years of Follow-up. *Annals of Surgery*; Volume 242, 1, Julho 2005.

MARTINS E.; FREITAS-JUNIOR R.; CURADO M. P. **Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central**. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(5): 219-23.

MASTRELLA A. S et al. **Escápula alada pós-linfadenectomia no tratamento do câncer de mama**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2009; 55 (4): 397-404.

MAUAD E. C. Efetividade da Unidade Móvel para rastreamento de câncer de mama e do colo uterino [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2007.

MEIERS P. et al. **Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients: improved survival through better staging?** *Langenbecks Arch Surg* (2013) 398:687–690.

MENDONÇA, GA et al. **Organochlorines and breast cancer**: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer*, 83(5): 596-600, 26, nov. 1999.

MENDONÇA G. A. S.; SILVA A. M.; CAULA W. M. **Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil**. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 20(5):1232-1239, set-out 2004.

MC DONNELL D. P et al. **Elucidation of the molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulators**. *Am J Cardiol.*, v. 90, p. 35F–43F, 2002.

MCNEELY M. et al. **Exercise interventions for upper limb dysfunction due to breast cancer surgery**. *Cochrane Libr* 2008; 1 – 6.

Miller A. B et al. **Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study**: randomized screening trial. *BMJ*, 2014; 348: g366.

MONNINKHOF E. M et al. **Physical activity and breast cancer**: a systematic review. *Epidemiology*, n. 18, p. 137–57, 2007.

MOY L. et al (2002). **Specificity of mammography and ultrasound in the evaluation of a palpable abnormality**: retrospective review. *Radiology* 225:176–181.

MORAES A. B. et al **Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, 22(10): 2219-2228, out 2006.

MORRIS E. A (2002). **Breast cancer imaging with MR.** Radiol Clin North Am 40:349–355.

MOSKOVITZ A. H et al. **Axillary eb syndrome after axillary dissection.** The American Journal of Surgery (2001); 434-439.

MOTOMURA K. **Sentinel node biopsy for breast cancer: past, present, and future.** Japanese Breast Cancer Society 2012.

NAVA A. et al. **Factors that determine whether a patient receives completion axillary lymph node dissection after a positive sentinel lymphnode biopsy for breast cancer in British Columbia.** Can J Surg. 2011 August, 54(4): 237-242.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network). **Breast cancer: treatment guidelines for patients.** American Cancer Society & National Comprehensive Cancer Networks Guidelines; versão 2.2011 NCCN American Cancer Society, 2011.

NOH J. M et al. **Associations between BRCA mutations in high-risk breast cancer patients and familial cancers other than breast or ovary.** J Breast Cancer 2012 Setembro; 15(3): 283-287.

NORMAN, S. A et al. **Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms.** Journal of clinical oncology, v. 27, n. 3, p. 390-7, 20 jan. 2009.

OLIVEIRA J. F. et al (2009). **Incidence and risk factors of winged scapula after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery.** Appl Can Res 29(2):69–73.

ONITILLO A. A. et al. **Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinico-pathologic features and survival.** Clin Med Res. Jun 2009;7(1-2):4-13.

PACELLI, R et al. **Radiation therapy following surgery for localized breast cancer outcome prediction by classical prognostic factors and approximated genetic subtypes.** Journal of Radiation Research, 2013, 54, 292-298.

PAIM C. R. et al. **Post Lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil.** Cancer Nurs 2008, 31: 302-309.

PALESTY J. A. et al. **Axillary Recurrence in Women With a Negative Sentinel Lymph Node and No Axillary Dissection in Breast Cancer.** Journal of Surgical Oncology 2006;93:129–132.

PAPPO I. et al. (2004). **Mondor's disease of the axilla: a rare complication of sentinel node biopsy.** Breast J 10(3):253–255

PARK H. S. et al. **Effect of Axillary Lymph Node Dissection after Sentinel Lymph Node Biopsy on Overall Survival in Patients with T1 or T2 Node-positive Breast Cancer: Report from the Korean Breast Cancer Society.** *Ann Surg Oncol* (2014) 21:1231–1236.

PARKER J. S. et al. **Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes.** *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160-7.

PARKIN D. M. et al. **Global cancer statistics, 2002.** *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

PEPELS M. J. et al. **Regional Recurrence in Breast Cancer Patients With Sentinel Node Micrometastases and Isolated Tumor Cells.** *Ann Surg* 2012; 255:116–121.

PEREIRA A. C. P. R. **Estudo de uma coorte hospitalar de mulheres submetidas a linfadenectomia axilar após 10 anos de seguimento: funcionalidade e incidência de linfedema.** [dissertação] Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

PEREIRA W. M. M. **Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no Estado do Pará** [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.

PEROU C. M. et al. **Molecular portraits of human breast tumours.** *Nature.* 2000; 406(6797): 747-52.

PERRY N. et al. **European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.** 4^a ed. 2006.

PICCART-GEBHART et al. **Traztuzumabe after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.

PRAT A. et al. **Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer.** *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.

PURDIE C. A. **Sentinel lymph node biopsy: Review of the literature and guidelines for pathological handling and reporting.** *Current Diagnostic Pathology* (2007) 13, 106–115.

PURUSHOTHAM A. D. et al. **Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial.** *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4312-21.

RASMUSSEN B. B. et al (2008) **Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1–98 randomised trial.** *Lancet Oncol* 9:23–28.

RASHID O. M; TAKABE K. **Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: our technique and future directions in lymph node staging.** *J Nucl Med Radiat Ther.* 2012.

RAKHA E. A et al. **Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade.** *Breast Cancer Research* 2010, 12:207.

REED J. et al. **Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-Year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study.** J Am Coll Surg 2009; 208: 333–340.

REZENDE L. F. F.; FRANCO R. L.; GURGEL M. S. C. (2005). **Axillary web syndrome: practical implications.** Breast J 11(6):531

RIETMAN J. S. et al. **Short-Term Morbidity of the Upper Limb after Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Lymph Node Dissection for Stage I or II Breast Carcinoma.** American Cancer Society, 2003; 98: 690-6.

RIETMAN J. S. et al. **Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer.** EJSO The Journal of Cancer Surgery (2006); 148-152.

RIVENBARK A. G.; COLEMAN W. B. **Field cancerization in mammary coarcinogenesis - Implications for prevention and treatment of breast cancer.** Experimental and Molecular Pathology 93 (2012) 391-398.

ROCKSON SG. **Lymphedema.** American Journal of Medicine, 2001; 110: 288-95.

ROMOND E. H. et al. **Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.** N Engl J Med. Oct 20 2005; 353(16):1673-1684.

RÖNKA R. H. et al. **One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery.** Breast. 2005; 14(1): 28-36.

ROVERA F. et al. **Axillary sentinel lymph node biopsy: an overview.** International Journal of Surgery 6 (2008) S109–S112. International Journal of Surgery 6 (2008) S109–S112.

RUANO-PÉREZ R. et al. **Incidencia de recurrencia axilar tras un ganglio centinela negativo en cáncer de mama en estadios iniciales: seguimiento de 5 años.** Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012; 31(4):173–177.

SAAD E. D, MALUF F. C, HOFF P. M. **Oncologia em evidência.** Câncer de mama metastático. Capítulo 4, p. 31-39, 2009.

SANT M. et al. **EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary.** European Journal of Cancer, v 45, p 931-991, 2009.

SAPINO A. et al. **Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management.** Br J Cancer. 2003 Mar 10;88(5):702-6.

SARDANELLI F. et al. **Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group.** Eur J Cancer 2010;46:1296-1316.

SCHULZE T et al. **Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection.** *Journal of Surgical Oncology* (2006); 93: 109-119.

SCHWARTZ G. F. et al. **Consensus conference on breast conservation.** *J Am Coll Surg* 2006; 203:198-207.

SCHIJVEN M. P. et al. **Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy.** *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29: 341-50.

SCHNEIDER I. J. C.; D'ORSI E. **Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil.** *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 25(6): 1285-1296, jun, 2009.

SCHNITT S. J. **Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy.** Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA *Modern Pathology* (2010) 23, S60–S64.

SCHRENK P. et al. **Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma.** *Cancer*, v. 88, n.3, 608-14, 2000.

SHWARTZ G. F et al. **Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast.** April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *The Breast Journal* 2002;8 –126-138.

SHIGERU I. et al. **Prognosis of breast cancer patients treated with node biopsy in Japan.** *Japan J Clin Oncol*, 2004; 34(8) 452-456.

SINGLETERY S. E. **A working model for the time sequence of genetic changes in breast tumorigenesis.** *J Am Coll Surg* 2002; 194: 202-16.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Departamento de Consenso. Recomendações da X Reunião Nacional de Consenso. Rastreamento do câncer de mama na mulher brasileira** [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Mastologia; 2008.[citado 2008Nov28].Disponívelem:http://www.sbmastologia.com.br/downloads/reuniao_de_consenso_2008.pdf.

SOERIOMATARAM I. et al. **An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107(3): 309-30.

SOLÁ M. et al. **Complete Axillary Lymph Node Dissection Versus Clinical Follow-up in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Micrometastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000.** *Ann Surg Oncol* (2013) 20:120–127.

SONI, N. K; SPILLANE, A. J. **Experience of sentinel node biopsy alone in early breast cancer without further axillary dissection in patients with negative sentinel node.** *ANZ J Surg.* 2005; 75(5): 292-9.

SHAHEEN M. et al. **Synthetic lethality: exploiting the addiction of cancer to DNA repair.** *Blood*. 2011; 117: 6074-82.

SWENSON K. K. et al. **Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer.** *Ann Surg Oncol*. 9: 745-753, 2002.

SUSNIK B.; FRKOVIC-GRAZIO S.; BRACKO M. **Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: a case-control study with 15-year follow-up.** *Ann Surg Oncol* 2004; 11:568-72.

SCHULZE T. et al. **Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection.** *J Surg Oncol*. 2006; 93(2):109-19.

TÁBAR L. et al. **The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening?** [Cancer](#). 1999 Aug 1;86(3):449-62.

TAKESHIDA T. et al. **Clinical Implications of Occult Metastases and Isolated Tumor Cells in Sentinel and Non-Sentinel Lymph Nodes in Early Breast Cancer Patients: Serial Step Section Analysis with Long-Term Follow-Up.** *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1160–1166.

TAVASSOLI F. A.; DEVILEE P. (Eds.). **Pathology And Genetics Of Tumours Of The Breast And Female Genital Organs.** Lyon: Iarc Press, 2003.

TEIXEIRA L. F. N. et al. **Incidence, predictive factors, and prognosis for winged scapula in breast cancer patients after axillary dissection.** *Support Care Cancer*, 2014.

LACOMBA MT et al (2009). **Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study.** *Breast Cancer Res Treat* 117(3):625–630.

TRICHOPOULOS D. et al. **Early Life Events and Conditions and Breast Cancer Risk: From Epidemiology to Etiology.** *Int J Cancer*, 2008; n. 122, p. 481-485.

TURNER J.; HAYES S.; REUL-HIRCHE H. **Improving the physical status and quality of life of women treated for breast cancer: a pilot study of a structured exercise intervention.** *J Surg Oncol*. 2004; 86(3): 141-6.

UICC. **TNM: Classification of Malignant Tumors.** International Union Against Cancer. 7 ed., 2009.

UGNAT A. M. et al. **Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment.** *British Journal of Cancer*, 90:1138 – 1143, 2004.

VAN DER LEEST M, EVERS L, VAN DER SANGEN. **The safety of breast conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years.** *Cancer*. 2007;109(10):1957-64.

VAN DE VIJVER M. J et al. **A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer.** N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.

VAN DEURZEN D. M. et al. **Non sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node.** J Natl Cancer Inst 2008; 100:1574–1580.

VERONESI U.; ZURRIDA S. **Breast conservation: current status and future perspectives at the European Institute of Oncology.** Int J Cancer. 2007; 120(7): 1381-6.

VERONESI U. et al. **A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.** N England J Med. Aug 2003; 349 (6): 546-53.

VIALE G. et al. **Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98.** Journal of Clinical Oncology 2007; 25 3846–3852.

VIEIRA R. A. C. et al. **Rastreamento mamográfico: começo meio– fim.** Rev Bras Mastologia. 2010; 20(2): 92-97.

VODUC K. D. et al. **Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse.** Journal of Clinical Oncology volume 28, n 10. April, 2010.

VOOG A. C. et al. **Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer.** British Journal of Surgery 2003; 90: 76-81.

WANG J. et al. **Outcomes of Sentinel Lymph Node Dissection Alone vs. Axillary Lymph Node Dissection in Early Stage Invasive Lobular Carcinoma: A Retrospective Study of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database.** Plos One. v.9, 2014.

WARMUTH, M. A. et al. **Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey.** Cancer, v.83, p.1362-8, 1998.

WASIF N. et al. **Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer.** Arch Surg 2010;145:161–166.

WEI E. K.; WOLIN K. Y.; COLDITZ G. A. **Time Course of Risk Factors in Cancer Etiology and Progression.** Journal of Clinical Oncology, p. 4052-4057, 2000.

WEIGELT B. et al. **Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis.** Lancet Oncol. 2010;11(4):339-49

WERNICKE A. G. et al. **Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 Years after local breast radiotherapy following either sentinel lymph node dissection or axillary clearance.** Am J Clin Oncol. 2013 February; 36 (1): 12-19.

WOLFF A. C. et al. (2007). **American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.** J Clin Oncol 25:118–145.

WOODS S. E. et al. **Association of Race and Breast Cancer Stage.** J Natl Med Assoc. 2006; 98(5): 683-686.

YAMAMOTO D. et al. **Five-year follow-up of treatment outcomes in patients with early-stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with no lymph node dissection or axillary clearance.** Breast Cancer: Targets and Therapy 2012;4 125–129.

YARDLEY D. A. et al. **Long-term survivor characteristics in HER2-positive metastatic breast cancer from registHER.** British Journal of Cancer (2014), 1–9.

YENIDUNYA S., BAYRAK R., HALTAS H. (2011). **Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma.** Diagnostic pathology, 6(1), 18.

YOULDEN D. R. et al. **The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality.** Cancer Epidemiology 2012; 36: 237–248.

YI M. et al. **Trends in and Outcomes from Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) Alone vs. SLNB with Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer Patients: Experience from the SEER Database.** Ann Surg Oncol (2010) 17:S343–S351.

YI M. et al. **Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Criteria Applied to a Contemporary Patient Population.** J Am Coll Surg 2013; 216: 105 – 113.

YU Y. H.; WEI W.; LIU J. L. **Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis.** BMC Cancer, 12:41, 2012.

YU K. D. et al. **Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer.** Mayo Clin Proc 2012, 87(12):1171–1180.

Anexo I

Pesquisa: Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama T1-T2 N0M0:
complicações pós-operatórias crônicas e sobrevida em uma coorte hospitalar de
mulheres do Rio de Janeiro

Etiqueta

DADOS SOCIO-DEMOGRAFICOS**DATA:** ____/____/____Prontuário (PRONT) Nome: _____

Data matrícula (DMATR) ____/____/____ Nome da mãe: _____

Data nascimento (DNASC) ____/____/____ Idade (IDADE): ____ anos Cor (COR): (0) branca (1) parda (2) negra (3) outras

Município de residência (RESID) _____

Estado Civil (ECIVIL) (0) casada/união estável/união não formal (1) solteira (2) separada/divorciada/viúva

Nível Educacional (NIVEDUC) (0) pós-graduação (1) superior completo (2) superior incompleto (3) 2º grau completo (4) 2º grau incompleto
(5) 1º grau completo (6) 1º grau incompleto (7) analfabeto (9) sem informação

Ocupação _____

Situação previdenciária _____

DADOS SOBRE HÁBITOS DE VIDA

Etilismo (ETIL) (0) não (1) ex-consumidor (2) sim (9) sem informação

Tabagismo (TABAG) (0) não (1) ex-tabagista (2) sim (9) sem informação

LAUDO CLÍNICO + BIÓPSIA**DATA:** ____/____/____

Estadiamento clínico (ESTADCL) (0) T1N0M0 (1) T2N0M0

Tamanho do tumor (cm): _____

Tipo histológico (TIPOHIST) (0) CDIS (1) lobular invasivo (2) ductal invasivo (3) outros
(9) sem informação

Grau histológico (HPTGRAU) (0) Grau 1 (1) Grau 2 (2) Grau 3 (9) Sem informação

LAUDO HISTOPATOLÓGICO DA PEÇA CIRÚRGICAClassificação T (HPTTUM) (0) T0 (sem tumor) (2) T1 (< 2,0 cm) (4) T3 (> 5,0 cm) (6) TX
(1) Tis (in situ) (3) T2 (> 2,0 e < 5,0) (5) T4 (extensão torácica/pele) (9) sem informação

Tamanho (cm): _____

Classificação N (HPTLFN) (0) N0 (ausência de metástases) (2) N2 (meta axilar fixo) (4) NX
(1) N1 (meta axilar, homo, móvel) (3) N3 (meta cadeia mamária) (9) sem informação

Classificação M (HPTMETA) (0) M0 (ausência de metástase) (1) M1 (presença de metástase) (2) MX (9) sem informação

Estadiamento histopatológico (HPTEST) (0) 0 (1) I (2) II A (3) II B (4) III A (5) III B (6) IV (9) sem informação

Tipo histológico (TIPOHIST) (0) CDIS (1) lobular invasivo (2) ductal invasivo (3) outros (9) sem informação
Grau histológico (HPTGRAU) (0) Grau 1 (1) Grau 2 (2) Grau 3 (9) Sem informação

LAUDO IMUNOHISTOQUIMICA

HER 2 (IHQHER2) (0) negativo (1) positivo (2) não se aplica (9) sem informação
Receptor estrogênio (IHQRE) (0) positivo (1) negativo (9) sem informação
Receptor progesterona (IHQRP) (0) positivo (1) negativo (9) sem informação

DADOS SOBRE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Cirurgia (CIRURG) (0) não (1) sim (9) Sem informação

Data da Cirurgia (DCIRURG) Data: ____/____/____

Cirurgia mamária (CIRMAM) (0) Não (1) Conservadora (2) mastectomia

Cirurgia Axilar (CIRAX) (0) Não (1) BLS (2) BLS+ LA (3) LA

Reconstrução mamária (RECMAM) (0) Não (1) Sim _____ Momento: (0) Imediata (1) tardia

Nº de linfonodos retirados (NLINF) _____

Nível da linfadenectomia axilar (NIVLA) (0) NI (1) NII (2) NIII (3) não se aplica (9) sem informação

Lateralidade cirúrgica (LATCIR) (1) direito (2) esquerdo

Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS) (0) sem metástase (1) micrometástase (2) macrometástase (3) não se aplica (9) sem informação

OUTRAS INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Peso (PESO): _____ kg **Altura (ALTURA):** _____ m **Índice de massa corpórea (IMC):** _____

Lado dominante: (1) destro (2) sinistro (3) ambidestro (9) sem informação

DADOS SOBRE TRATAMENTO

Quimioterapia (QT) (0) não (1) neo (2) adjuvante

Data de início da QT: ____/____/____ **Quantidade de ciclos:** _____

Data de término da QT: ____/____/____

Radioterapia (RXT) (0) não (1) neo (2) adj - mama ou plastrão (3) adj - + cadeias de drenagem

Data de início da RXT: ____/____/____ **Quantidade de doses:** _____

Data de término da RXT: ____/____/____

Hormonioterapia (HMT) (0) não (1) neo (2) adj - tamoxifeno (3) adj - inibidor de aromatase

Data de início da HMT: ____/____/____ **Duração:** _____

Data de término da HMT: ____/____/____

Imunoterapia (IMT): (0) não (1) sim (2) não se aplica

Data de início da IMT: ____/____/____ **Quantidade:** _____

Data de término da IMT: ____/____/____

DADOS SOBRE DESFECHO

Deiscência de ferida operatória (DEISCFO) (0) não (1) sim (9) sem informação

Infecção de Ferida(INFFO) (0) não (1) sim (9) sem informação

Seroma(SEROMA) (0) não (1) sim (9) sem informação

Necrose (NECROSE) (0) não (1) sim (9) sem informação

Avaliação Pré-operatória: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

1ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

2ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

3ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

4ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação **EVA** _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

5ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação **EVA** _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

6ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação **EVA** _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

7ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação **EVA** _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

8ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

9ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

10ª Avaliação da Fisioterapia data: _____

Dor em MS homolateral à cirurgia (DOR) (0) não (1) sim (9) sem informação EVA _____

Trombose Linfática Superficial (TLS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Alteração de sensibilidade em membro superior homolateral à cirurgia (ALTSENS) (0) não (1) sim (9) sem informação

Amplitude de movimento do ombro (ADM) (0) ACM (1) AF (2) AIM (9) sem informação

Linfedema (LINF) (0) não (1) sim (9) sem informação

Maior medida na perimetria: _____

Uso de luva compressiva: (0) não (1) sim

Escápula alada (EALADA) (0) não (1) sim (9) sem informação

DADOS RELACIONADOS AO ESTADO DA DOENÇA

Outro primário (0) não (1) sim Local: _____ Data: ____/____/____

Recidiva Locoregional (RLOCOR) (0) não (1) sim Local: _____ Data Recidiva Locoregional: ____/____/____

Recidiva à distância (RDIST) (0) não (1) sim Local: _____ Data da Recidiva distância: ____/____/____

Status Vital (STVITAL) () vivo () óbito

Data do óbito (DÓBITO) ____/____/____

Data da última consulta no prontuário (DULTCON) ____/____/____

Anexo II

Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM

T – Tumor

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Sem evidência de tumor primário

Tis Carcinoma in situ: carcinoma ductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

Tmic - microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

T1a – tumor com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b - tumor com mais de 0,5 cm e até 1 cm em sua maior dimensão

T1c - tumor com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele

T4a - extensão à parede torácica

T4b - edema (incluindo peau d'orange, “pele de laranja”) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites, confinados à mesma mama

T4c - T4a e T4b associados

T4d - carcinoma inflamatório

N - Linfonodais regionais

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente)

N0 - Ausência de metástases nos linfonodos regionais

N1 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral (is) móvel (is)

N2 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou a outras estruturas (N2a); metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es) (N2b)

N3 - Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) (N3a); ou clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es) (N3b); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s) (N3c)

*cl clinicamente aparente = quando detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

M - Metástases à distância

MX - A presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0 - Ausência de metástases à distância

M1 - Metástases à distância

Fonte: UICC. TNM: Classification of Malignant Tumors, 2009

Continuação - Anexo II

N - Patológico	
pNX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente)
pN0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais
pN0 (i+)	Ausência histológica de metástases para linfonodo (s) regional (is), imunohistoquímica negativa
pN0 (i-)	Ausência histológica de metástases para linfonodo (s) regional (is), imunohistoquímica positiva, em grupos celulares de até 0,2 mm
pN0 (mol-)	Ausência histológica de metástases para linfonodo (s) regional (is), achados moleculares negativos pela transcriptase reversa da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR)
pN0 (mol+)	Ausência histológica de metástases para linfonodo (s) regional (is), achados moleculares positivos pela transcriptase reversa da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR)
pN1	Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
pN1 mi	Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)
pN1a	Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão
pN1b	Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente**
pN1c	Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente**
pN2	Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente*, na ausência de metástase em linfonodos axilares
pN2a	Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm
pN2b	Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares
pN3	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais
pN3a	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares
pN3a	Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
pN3c	Metástase em linfonodos supraclaviculares
	*cl clinicamente aparente = quando detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente
	**não clinicamente aparente = quando não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

Fonte: UICC. TNM: Classification of Malignant Tumors, 2009

Anexo III

Estadiamento do câncer de mama em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM

Estadiamento do Câncer de Mama			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	QUALQUER N	M0
Estadio IIIC	QUALQUER T	N3	M0
Estadio IV	QUALQUER T	QUALQUER N	M1

Fonte: UICC. TNM: Classification of Malignant Tumors, 2009

Anexo IV

Tabela 22 - Sobrevida global em 12, 36 e 60 meses segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Tempo de Sobrevida Global (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SG da coorte	933	40 (4,3%)	99,4	98,1	95,4	-
Cirurgia Axilar						
BLS	683	24 (3,5)	99,7	98,8	96,2	0,150
BLS + LA	144	9 (6,2)	97,9	95,1	93,6	
LA	106	7 (6,6)	98,1	96,1	93,0	

Tabela 23 – Análise bruta e ajustada do risco de óbito segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Cirurgia Axilar		
LA	1	1
BLS + LA	0,93 (0,34 – 2,49)	1,17 (0,42 – 3,24)
BLS	0,52 (0,22 – 1,20)	0,79 (0,32 – 1,93)

Tabela 24 – Sobrevida livre de doença em 12, 36 e 60 meses segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variáveis	Nº Total	Nº Eventos %	Sobrevida Livre de Doença (meses)			Log-Rank p-valor
			12	36	60	
SLD da coorte	933	58 (6,2)	99,5	95,9	93,3	-
Cirurgia Axilar						
BLS	683	40 (5,9)	99,4	96,5	93,7	0,526
BLS + LA	144	12 (8,3)	98,6	93,5	91,2	
LA	106	6 (5,7)	99,0	95,0	93,8	

Tabela 25 – Análise bruta e ajustada do risco de recidiva segundo a abordagem axilar cirúrgica (análise das três categorias separadamente) da coorte de 933 mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (2007 – 2009)

Variável	HR bruta IC 95%	HR ajustada* IC 95%
Cirurgia Axilar		
LA	1	1
BLS + LA	1,44 (0,54 – 3,83)	1,41 (0,51 – 3,84)
BLS	0,99 (0,42 – 2,35)	1,19 (0,49 – 2,92)

Anexo V

Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do projeto: Abordagem cirúrgica axilar no câncer de mama T1 e T2 N0: incidência de complicações pós-operatórias crônicas e sobrevida em uma coorte hospitalar de mulheres do Rio de Janeiro.

Nome do investigador principal: Flávia Oliveira Macedo

A Resolução 196/96, revisada na Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012 é explícita no que se refere ao TCLE, enfatizando que os sujeitos da pesquisa devem ser resguardados nos seus direitos, quando submetidos a qualquer tipo de procedimento que envolva sua participação. Entretanto, esta resolução apresenta situações em que o estudo está isento da aplicação do TCLE. As pacientes que estiverem vivas e em seguimento na instituição serão abordadas na consulta da Oncologia ou Mastologia para assinatura do TCLE. Caso a paciente não tenha data de consulta dentro do período de coleta da pesquisa, entrarei em contacto com as mesmas por telefone ou telegrama para que compareçam ao ambulatório da Fisioterapia. Às pacientes que foram a óbito e as que não poderão comparecer ao ambulatório da Fisioterapia, será aplicada a justificativa de ausência do TCLE.

Todas as informações coletadas serão registradas de forma sigilosa no formulário padronizado, referindo-se a dados sociodemográficos, clínicos e de hábitos de vida, além de informações referentes ao tratamento empregado e variáveis de desfecho.

Por se tratar de pesquisa envolvendo coleta indireta de informações de pacientes registradas no sistema de informação do Registro Hospitalar de Câncer, dos prontuários das pacientes (físicos e eletrônicos) e da ficha de avaliação clínica do Serviço de Fisioterapia do HC-III/INCA, sendo estes de guarda da instituição, faz-se necessária à submissão da pesquisa ao CEP no intuito de defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

É reconhecido e prezado o respeito devido à dignidade humana que exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, por si e/ou por seus representantes legais. Os prontuários utilizados serão analisados no arquivo hospitalar do HCIII, de acordo com a disponibilidade dos mesmos. Não haverá qualquer abordagem ou intervenção junto ao sujeito de pesquisa, mesmo naquelas que estão em seguimento na instituição. Os dados serão publicados de forma agregada sem possibilidade de identificação dos sujeitos. Logo, o pesquisador responsável e sua chefia imediata assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas. Por esse motivo, viemos por meio deste

documento justificar por escrito a ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado.

Pesquisador responsável – Flávia Oliveira Macedo