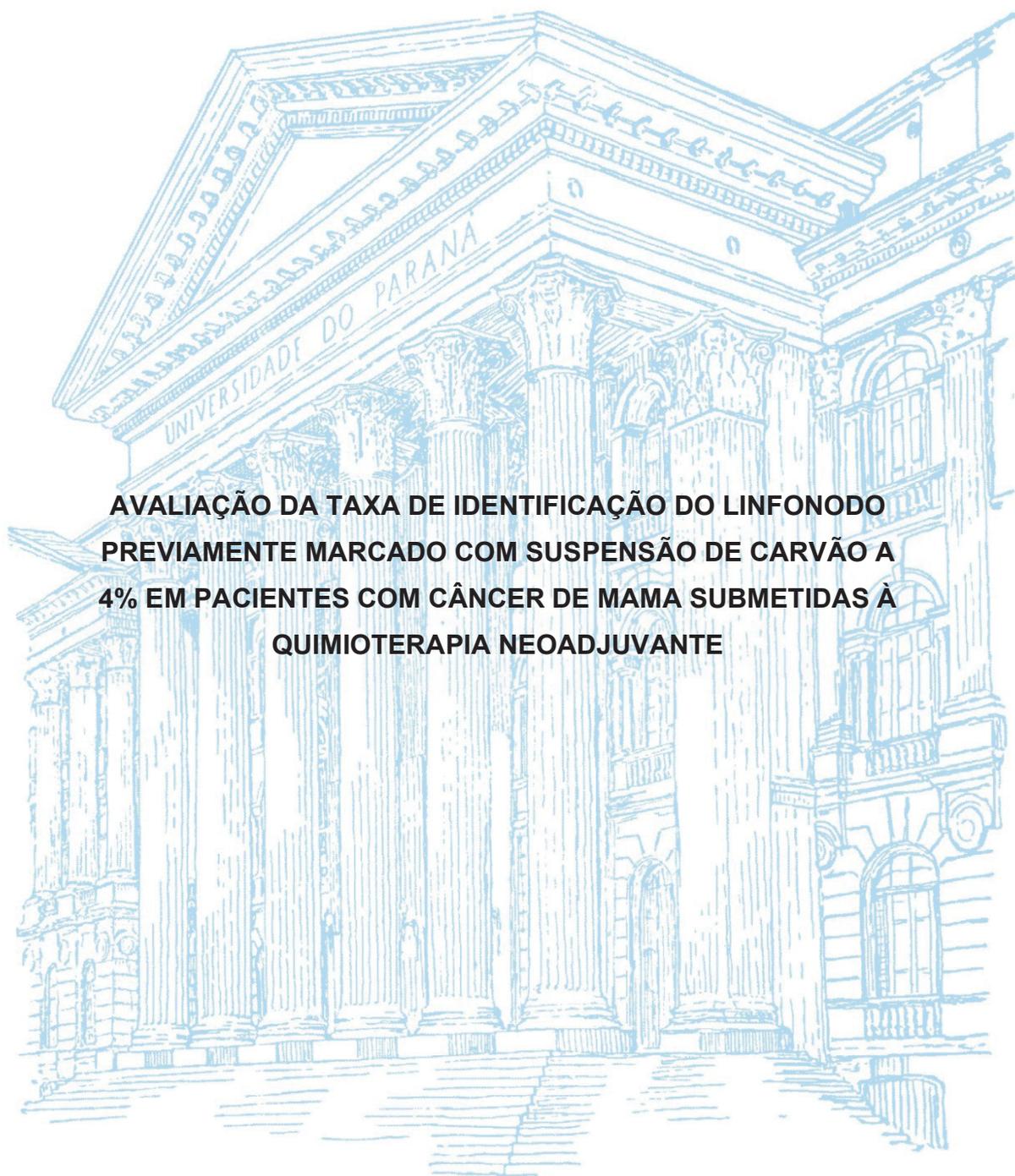


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLEVERTON CÉSAR SPAUTZ



**AVALIAÇÃO DA TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO
PREVIAMENTE MARCADO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO A
4% EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

CURITIBA

2017

CLEVERTON CESAR SPAUTZ

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO PREVIAMENTE
MARCADO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4% EM PACIENTES COM
CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação de Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel

CURITIBA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO
CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

S739 Spautz, Cleverton Cesar

Avaliação da taxa de identificação do linfonodo previamente marcado com suspensão de carvão a 4% em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante / Cleverton Cesar Spautz. – Curitiba, 2017.

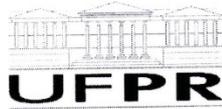
73f. ; il. color: 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Tratamento farmacológico. 2. Linfonodo sentinela.
3. Neoplasias da mama. 4. Suspensão de carvão. I. Budel,
Vinicius Milani. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná
III. Título.

NLMC: QZ 267



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação TOCOGINECOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **CLEVERTON CÉSAR SPAUTZ** intitulada: **AVALIAÇÃO DA TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO PREVIAMENTE MARCADO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4% EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO.

CURITIBA, 12 de Maio de 2017.

VINICIUS MILANI BUDEL

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

JAIMÉ KULAK JUNIOR

Avaliador Interno (UFPR)

ALFREDO CARLOS SIMÕES DORNELLAS DE BARROS

Avaliador Externo (FMUSP)

Dedico à minha amada esposa Ana Cecília pelo estímulo constante, pelo carinho e o amor a mim dedicados.

Às minhas filhas: Maria Luísa, companheira querida e afável de todos os momentos; Ana Clara, Helena e Laura que são os retratos vivos da superação e fontes inesgotáveis de motivação.

Aos meus pais, por todo empenho e dedicação na minha formação.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes que participaram do trabalho e que em um momento difícil de suas vidas ainda tiveram a disponibilidade de contribuir para o nosso estudo.

Ao Prof. Dr. Vinicius Milani Budel, mentor deste projeto, pela paciência e atenção com que conduziu toda a minha orientação.

Ao Dr. Lucas Roskamp Budel pela colaboração imprescindível na captação dos dados.

À Dra. Maria Helena Louveira pela colaboração indispensável em todos os passos do projeto realizados pelo setor de radiologia.

À Prof^ª. Dra. Tereza Cristina Santos Cavalcanti pela disponibilidade e orientação de toda a análise anatomopatológica do projeto.

Às patologistas Prof. Dra. Ana Paula Martins Sebastião e Dra. Daniele Sakamoto pela contribuição na análise dos laudos anatomopatológicos.

À Dra. Flavia Kuroda e Dr. Rubens Silveira de Lima pelo empenho na captação dos pacientes.

Ao meu grande amigo Prof. Dr. Cícero de Andrade Urban, meu agradecimento pelo incentivo e dedicação imprescindíveis para a realização deste estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A quimioterapia neoadjuvante (QTN) no câncer de mama permite a realização de cirurgias mais conservadoras. Na abordagem do tumor mamário, ela já está consolidada. Quanto à extensão axilar da doença, ainda persistem as dificuldades na avaliação do linfonodo sentinela (LS), devido à baixa taxa de identificação e elevado índice de falso negativo. O uso de marcador para os linfonodos axilares suspeitos, guiados por ultrassonografia (USG) antes da realização da QTN, constitui uma alternativa para melhorar a identificação do LS e reduzir o índice de falso-negativo. **OBJETIVO:** Avaliar a taxa de identificação do linfonodo marcado com suspensão de carvão a 4% antes da QTN e comparar com a do LS corado pelo azul patente durante a cirurgia; bem como comparar acurácia, sensibilidade e índice de falso-negativo das duas marcações. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram avaliadas pacientes com câncer de mama nos estádios T1-T4 e N1-N2, submetidas à punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por USG do linfonodo axilar suspeito e concomitante marcação no interior do linfonodo com suspensão de carvão a 4% previamente a QTN. Após a QTN, durante a cirurgia, foram individualizados os linfonodos marcados com carvão a 4%, o LS marcado com azul patente e aqueles onde o carvão e o azul patente marcaram o mesmo linfonodo. **RESULTADOS:** Das 66 pacientes estudadas, em 64 casos (96,9%) o linfonodo marcado com carvão foi encontrado enquanto que o azul patente foi identificado em 57 pacientes (86,3%), atingindo significância estatística ($p=0,028$). O linfonodo marcado com carvão também apresentou uma acurácia (93,9%) superior ao do azul patente (84,8%) com tendência a significância estatística ($p=0,0898$). **CONCLUSÕES:** A marcação pré-operatória com carvão a 4% apresentou taxa de identificação maior que a do azul patente em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Palavras-chave: Quimioterapia. Linfonodo sentinela. Câncer de mama. Suspensão de carvão.

ABSTRACT

BACKGROUND: Neoadjuvant chemotherapy (QTN) in breast cancer allows more conservative surgeries. In the breast approach, it is already consolidated. Regarding the axillary extension of the disease, the difficulties in the assessment of sentinel lymph node (LS) persist due to the low identification rate and high false negative index. The use of markers for suspected axillary lymph nodes guided by ultrasonography (USG) before performing neoadjuvant chemotherapy is an alternative to improve the identification of SLN and to reduce the false-negative rates. **OBJECTIVE:** Evaluate the rate of identification of the lymph node marked with 4% carbon suspension prior to QTN and compare it with that of SLN that of patent blue-stained during surgery, as well as to compare accuracy, sensitivity and false-negative rate of the two markers. **PATIENTS AND METHODS:** Patients with T1-T4 N1-N2 breast cancer submitted to ultrasound-guide fine needle aspiration (FNA) of the suspected axillary lymph node and concomitant marking within the lymph node with carbon suspension 4%. After QTN, during surgery, the lymph node marked with 4% black ink, the blue-labeled LS and those where the carbon and the patent blue showed the same lymph node were identified. **RESULTS:** Of the 66 patients studied, in 64 cases (96.9%), black carbon lymph node was found and 86,3% while patent blue was identified in 57 patients (86.3%), reaching statistical significance ($p = 0.028$). The carbon lymph node also showed an accuracy (93.9%) higher than that of the blue patent (84.8%), with a tendency to statistical significance ($p = 0.0898$). **CONCLUSIONS:** Preoperative marking with black carbon at 4% presented a higher identification rate than patent blue in patients submitted to neoadjuvant chemotherapy.

Key-words: Neoadjuvant chemotherapy. Sentinel lymph node. Breast cancer. Carbon.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – LINFONODO ALTERADO SUBMETIDO À PAAF.....	28
FIGURA 2 – MATERIAL UTILIZADO PARA MARCAÇÃO COM CARVÃO ATIVADO.....	29
FIGURA 3 – LINFONODO SUSPEITO MARCADO COM CARVÃO.....	29
FIGURA 4 – INJEÇÃO DO AZUL PATENTE NO SUBCUTÂNEO.....	31
FIGURA 5 – IDENTIFICAÇÃO DO AZUL PATENTE NA AXILA.....	31
FIGURA 6 – LINFONODO MARCADO COM CARVÃO.....	32
FIGURA 7 – LINFONODO MARCADO COM CARVÃO E AZUL PATENTE.....	33
FIGURA 8 – ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO, METASTÁTICO EM LINFONODO.....	34
FIGURA 9 – LINFONODO IMPREGNADO COM PARTÍCULAS DE CARVÃO.....	35
FIGURA 10 – RELAÇÃO ENTRE PAAF, LINFONODO POSITIVO E IDENTIFICAÇÃO PELO CARVÃO, AZUL PATENTE OU CARVÃO E AZUL PATENTE CONCOMITANTES.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ACHADOS CLÍNICO PATOLÓGICOS DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MARCAÇÃO DE LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS PRÉ-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE UTILIZANDO SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4%.....37

TABELA 2 – TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO MARCADO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO E COM O LINFONODO SENTINELA IDENTIFICADO COM O AZUL PATENTE.....38

TABELA 3 - COMPARAÇÃO ENTRE LINFONODOS MARCADOS COM CARVÃO A 4% COM OS DO LINFONODO SENTINELA CORADO COM AZUL PATENTE E QUANDO AMBOS OS LINFONODOS SÃO COINCIDENTES NAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA T2-T4 N1-N2.....39

TABELA 4 - VARIÁVEIS ASSOCIADAS COM O FATO DO LINFONODO MARCADO COM O CARVÃO NÃO CORRESPONDER AO LINFONODO SENTINELA MARCADO COM AZUL PATENTE.....41

LISTA DE ABREVIACOES

- AD - targeted axillary dissection
- HE - hematoxilina eosina
- I¹²⁵ - Iodo¹²⁵
- LS - linfonodo sentinela
- MMG - May-Greenwald Giemsa
- PAAF - punção aspirativa por agulha fina
- QTN - quimioterapia neoadjuvante
- USG - ultrassonografia
- VPP - valor preditivo positivo
- VPN - valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1	LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	15
3.2	MÉTODOS DE IMAGEM	19
3.3	MARCADORES LINFONODAIS	20
4	PACIENTES E MÉTODOS	24
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	24
4.2	TIPO DO ESTUDO	24
4.3	DESENHO DO ESTUDO, SELEÇÃO DO SUJEITO E TAMANHO DA AMOSTRA	24
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	25
4.4.1	Critérios de inclusão	25
4.4.2	Critérios de exclusão	25
4.5	SUSPENSÃO DE CARVÃO ATIVADO A 4%	26
4.6	ULTRASSONOGRRAFIA	26
4.7	PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA	27
4.8	MARCAÇÃO DO LINFONODO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4%	28
4.9	QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	30
4.10	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	30
4.11	ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DOS LINFONODOS	33
4.11.1	Citologia do linfonodo	34
4.11.2	Avaliação intraoperatória dos linfonodos	34
4.11.3	Anatomopatológico dos linfonodos	34
4.12	CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS	35

4.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5	RESULTADOS	37
5.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS.....	37
5.2	TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO	38
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE O CARVÃO E O AZUL PATENTE EM LINFONODOS POSITIVOS	39
5.4	CORRELAÇÃO DE NÃO COINCIDÊNCIA ENTRE O CARVÃO E O AZUL PATENTE.....	41
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE 1 – FICHA INDIVIDUAL DE AVALIAÇÃO	55
	APÊNDICE 2 – TCLE1	58
	APÊNDICE 3 – BANCO DE DADOS	63
	ANEXO 1 – CARTAS DE APROVAÇÃO DO CEP 1	71

1 INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico do câncer de mama evoluiu de forma conservadora nas últimas décadas. Inicialmente o tratamento era eminentemente cirúrgico e mais radical, compreendendo a retirada total da mama, cadeias ganglionares axilares e a musculatura peitoral. (HALSTED, 1907). A cirurgia mostrava resultados positivos quanto ao controle de recidivas locais, porém a remoção das vias de drenagem linfática causava frequentemente linfedema de braço de forma progressiva e irreversível. Com o advento dos tratamentos adjuvantes, tais como a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, a cirurgia tornou-se mais conservadora e aceitável para mulher. (VERONESI et al., 1981; FISHER et al., 1985). Vinte anos mais tarde, a abordagem axilar, que até então consistia sempre no esvaziamento axilar completo, tornou-se mais conservadora com a descoberta do linfonodo sentinela. Esta técnica permitiu que na ausência de metástase, esta via de drenagem fosse preservada, reduzindo assim a morbidade progressiva e permanente imputada ao esvaziamento axilar. (GIULIANO et al., 2000). A evolução desta técnica também permitiu com segurança a preservação da axila até o limite de dois linfonodos sentinelas positivos, quando identificados e removidos. (GIULIANO et al., 2011).

A introdução da quimioterapia neoadjuvante levou a novos avanços na abordagem cirúrgica do câncer de mama. Primeiramente utilizada com a finalidade de reduzir grandes massas tumorais que eram inoperáveis, este tratamento permitiu que mulheres com tumores iniciais e indicação de mastectomia fossem submetidas a cirurgias conservadoras devido à redução da massa tumoral.

Com o mesmo conceito, o uso da quimioterapia neoadjuvante possibilita a redução e negativação de linfonodos axilares anteriormente comprometidos e permite a identificação do linfonodo sentinela. Quando este linfonodo se torna negativo, pode-se poupar a remoção completa desta via de drenagem. (JULIAN et al., 2001).

Entretanto, uma grande dúvida ainda persiste sobre a segurança do método, pois apresenta uma taxa de identificação menor e um falso negativo elevado, quando comparado ao linfonodo sentinela realizado antes da quimioterapia.

Com objetivo de melhorar a confiabilidade técnica, observou-se que ao marcar o linfonodo suspeito no momento de sua biópsia, com clip metálico ou com semente de ^{125}I guiados por ultrassonografia, o índice de falso negativo tornou-se

aceitável. (CAUDLE et al., 2016; DONKER et al., 2015). Contudo, por vezes há dificuldade de encontrar o clip metálico durante a cirurgia, em virtude do seu deslocamento durante o tempo transcorrido da quimioterapia e, também o iodo radioativo apresenta inconvenientes em seu manuseio para o estafe cirúrgico, o paciente e o meio ambiente.

O uso do carvão, de longa data é descrito como opção para marcação de lesões não palpáveis de mama, caracterizando-se pelo baixo custo e facilidade de execução, uma vez que é inerte e não se difunde para os tecidos adjacentes. (ROSE et al., 2003; SVANE, 1983). Desta forma a identificação dos linfonodos axilares metastáticos com suspensão de carvão marcados antes do tratamento quimioterápico, permite melhor localização, evita deslocamentos e os inconvenientes da radioatividade. Permite, ainda, a injeção da suspensão no interior do linfonodo comprometido, tornando-o mais evidente no momento da cirurgia.

Com a intenção de identificar o linfonodo sentinela em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, que apresentem axila clinicamente positiva, propõe-se, neste estudo, a utilização da marcação permanente do linfonodo com suspensão de carvão a 4% como um método de identificação do linfonodo previamente biopsiado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a identificação do linfonodo marcado com suspensão de carvão a 4% em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a taxa de identificação do linfonodo axilar previamente marcado com suspensão de carvão a 4% com a taxa de identificação do linfonodo sentinela marcado com azul patente e validar um método de mais fácil execução.

Comparar os resultados em termos de acurácia, sensibilidade e falso negativo do linfonodo marcado com carvão a 4%, com aqueles corados pelo azul patente.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A utilização do linfonodo sentinela em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante vem sendo estudada há vários anos. Contudo, quando comparado ao linfonodo sentinela prévio à quimioterapia, apresenta uma menor taxa de identificação e elevado falso negativo, fatos que ainda limitam o seu uso.

3.1 LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Em 2000, Nason et al. já alertavam para uma taxa menor de identificação (80%) e uma maior taxa de falso negativo (16%) no uso do linfonodo sentinela pós quimioterapia neoadjuvante.

No ano seguinte, Julian et al. (2001) avaliaram 31 pacientes em estágio I e II submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Demonstraram uma taxa de identificação de 93,5%, sem nenhum caso de falso negativo. Em 18% dos casos todos os linfonodos foram negativos e, em 45% somente o linfonodo sentinela era positivo.

Brady (2002) avaliou 14 pacientes de forma retrospectiva que haviam sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Não encontrou falso negativo e obteve uma taxa de identificação de 93%, utilizando o azul patente e Tecnécio⁹⁹.

Em 2005, Mamounas et al. publicaram o estudo NSABP B27, em que avaliaram 428 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguido da pesquisa do linfonodo sentinela. A identificação dos linfonodos ocorreu em 84,8% das pacientes. Contudo, a taxa de falso negativo foi de 10,7%, o que suscitou dúvidas sobre a segurança do procedimento.

Lee et al. (2007) avaliaram 238 pacientes com axila positiva através de avaliação citológica, ultrassonográfica ou PET CT SCAN (tomografia com emissão de pósitrons) submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguido da pesquisa do linfonodo sentinela utilizando azul patente e Tecnécio⁹⁹. Quando o linfonodo sentinela era negativo na coloração hematoxilina eosina (HE), era realizado imunohistoquímica para confirmação. Encontraram o linfonodo em 77,6% dos casos com falso negativo de 5,6%. A taxa de conversão para axila negativa após a quimioterapia foi de 21,5%.

No mesmo ano, Shen et al. (2007) avaliaram 69 pacientes com axila positiva confirmadas por punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Alcançaram uma taxa de identificação de 92,8% com falso negativo de 25%. Associaram o comprometimento tumoral da pele com menor taxa de identificação do linfonodo sentinela.

Kuerer (2008) avaliou 54 mulheres com diagnóstico de câncer de mama que apresentavam comprometimento axilar. Todas foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante seguido abordagem cirúrgica. Linfonodo(s) sentinela(s) foram identificados em 98% dos casos com uma taxa de falso negativo de 8,6%. Também demonstrou que esta técnica evitaria o esvaziamento axilar em 32% das pacientes.

Em 2009, van Deurzen et al. em revisão sistemática incluíram 27 estudo com um total de 2.148 pacientes. A taxa de detecção do linfonodo sentinela foi de 90,9% e a de falso negativo de 10,5%. Concluíram, naquele momento, que havia dados insuficientes para indicar o linfonodo sentinela como procedimento padrão após a quimioterapia neoadjuvante.

Canavese et al. (2011) analisaram 64 pacientes com tumor de mama localmente avançado e axila clinicamente positiva. Após a quimioterapia neoadjuvante, as pacientes foram submetidas à abordagem axilar com uso do linfonodo sentinela. A taxa de detecção foi de 93,8% com 5,3% de falso negativo.

No mesmo ano, Thomas et al. analisaram 30 pacientes com tumor de mama localmente avançado e com axila positiva através de biópsia por agulha fina dos linfonodos. A taxa de detecção foi de 86,7% e a de falso negativo de 20%.

Alvarado et al. (2012) avaliaram 150 mulheres com axila positiva através de biópsia e submeteu-as à biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante. Identificaram o linfonodo em 93% dos casos com uma taxa de falso negativo de 20,8%.

Kuehn et al. (2013) no estudo chamado SENTINA avaliaram pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante e após a quimioterapia naquelas que possuíam axila clinicamente positiva e negativaram ao término deste tratamento. Demonstraram taxa de detecção de 99,1 e 80,1% respectivamente antes e após a quimioterapia com falso negativo em 14,2% dos casos. Observaram também que quando somente um linfonodo sentinela era encontrado a taxa de falso negativo alcançou 24,3% e, quando dois eram encontrados a taxa era de 18,5%, valores estes, considerados inaceitáveis.

Boughey et al. (2013) no estudo ACOSOG Z1071, avaliaram 649 mulheres com axila clinicamente positiva (cN1) seguido de biópsia do linfonodo sentinela e esvaziamento axilar. A taxa de detecção foi de 92,9%. A taxa de falso negativo foi de 12,6% havendo correlação com o número de linfonodos sentinelas encontrados. Quanto maior o número de linfonodos sentinelas, menor a taxa de falso negativo.

Em um estudo retrospectivo, Kim et al. (2015) avaliaram o uso de linfonodo sentinela sem esvaziamento axilar em 120 pacientes com biópsia prévia à quimioterapia neoadjuvante confirmando a metástase axilar. Obtiveram uma taxa de identificação de 95,8% com acurácia de 90% e falso negativo de 10%.

Yagata et al. (2013) avaliaram 95 pacientes com axila positiva confirmada por biópsia e identificou o linfonodo sentinela em 81 delas (83,5%) com uma taxa de falso negativo de 15,7% e resposta patológica na axila em 32,6%. Também achou uma correlação entre o número de linfonodos sentinelas encontrados e a taxa de falso negativo (quanto maior o número de linfonodos, menor a taxa de falso negativo).

Em um estudo prospectivo, Andreis et al. (2016) avaliaram 170 pacientes com estágio clínico T2-4 N0-1 e M0, submetendo-as à linfocintilografia antes da quimioterapia neoadjuvante e nova linfocintilografia antes da cirurgia. Salienta-se que as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante somente com antracíclico. Obtiveram uma taxa de identificação de 92,9%, falso negativo de 14% e acurácia de 94,9%. Utilizando um seguimento médio de 7,4 anos, demonstraram uma menor sobrevida global para pacientes com linfonodos axilares positivos. Desta forma concluíram que o conhecimento do status linfonodal é um importante fator preditor para sobrevida global.

Em revisão, King e Morrow, (2015) concluíram que linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante somente tem taxa de falso negativo aceitável quando são ressecados três ou mais linfonodos. Contudo, isso só foi alcançado em 57% no estudo ACOSOG Z1071 e 34 % no estudo SENTINA, ficando ainda um grande hiato de confiabilidade a ser preenchido quando somente um ou dois linfonodos sentinelas são identificados.

Mautner et al. (2015) em revisão, descreveram que a realização de linfonodos sentinela após quimioterapia neoadjuvante é viável desde que se use dois traçadores e se identifique pelo menos três linfonodos.

Com relação ao método de estudo dos linfonodos após quimioterapia neoadjuvante, Boileau et al. (2014) no estudo SN FNAC, analisaram 153 pacientes com estágio II e IIIA alcançando uma taxa de detecção de 87,6%. Também demonstraram que quando só era considerado a coloração padrão com HE a taxa de falso positivo era de 13,3% e, ao se acrescentar imuno-histoquímica e considerar micrometástases e células tumorais isoladas como linfonodo positivo, este falso negativo reduziu para 8,4%. Encontraram uma relação inversa entre a taxa de falso negativo e o número de linfonodos sentinelas identificados.

Baseado neste estudo, Lyman e Hutchinson, (2015) em seu editorial sugerem que a presença de micrometástases ou células tumorais isoladas devem ser consideradas como linfonodo sentinela positivo, ao contrário do que quando realizado antes do tratamento quimioterápico.

Em estudo que compara a realização de linfonodo sentinela antes ou depois da quimioterapia neoadjuvante, van Der Heiden et al. (2015) demonstraram que houve 13% menos esvaziamento axilar quando o linfonodo sentinela era realizado após a quimioterapia neoadjuvante. Salienta-se que todas as pacientes possuíam axila clinicamente negativa antes do início do tratamento, fato este que impossibilita a comparação como outras publicações que incluíam pacientes com axila positiva e negativa ou somente pacientes com axila positiva.

Desta maneira, conclui-se que o grande desafio na cirurgia axilar do câncer de mama é diminuir a taxa de falso negativo do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com axila previamente positiva.

Galimberti et al. (2016) em um estudo de sobrevida das pacientes e não a taxa de falso negativo do linfonodo sentinela, avaliaram 147 pacientes com axila previamente positiva e as submetem a linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante. Em 70 pacientes o linfonodo sentinela foi negativo e em 77 foi positivo, submetidas ao esvaziamento axilar. Em um período de seguimento de 61 meses não foi observado diferença entre os grupos com relação à sobrevida livre de doença, metástases a distância e sobrevida global, concluindo que o fato de o linfonodo ser positivo ou negativo após a quimioterapia não influencia no prognóstico e, sim o estágio da axila prévio ao tratamento.

3.2 MÉTODOS DE IMAGEM

Na tentativa de reduzir as taxas de resultados falso negativos, na última década começou-se a utilizar métodos de imagem para pré-selecionar as pacientes candidatas à técnica do linfonodo sentinela.

Com a introdução da avaliação ultrassonográfica da axila foi possível confirmar, via biópsia aspirativa por agulha fina, o comprometimento ou não destes linfonodos. Este procedimento demonstra uma sensibilidade e especificidade de 82,7% e 82,2% respectivamente quando pelo menos um linfonodo com morfologia alterada é identificado e biopsiado. (PESSOA et al., 2014).

Jain et al. (2008) avaliaram 68 pacientes com diagnóstico de câncer de mama e compararam o exame clínico da axila com a ultrassonografia de axila. Todas as pacientes foram submetidas a PAAF. Demonstraram que a detecção clínica de um linfonodo suspeito apresenta uma sensibilidade de 50% com especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 95%, 96% e 44% respectivamente. Quando foi realizado ultrassonografia de axila, identificado e biopsiado um linfonodo suspeito, obteve-se uma sensibilidade de 89%, especificidade e valor preditivo positivo de 100% com um valor preditivo negativo de 33%. Concluíram então que o uso da ultrassonografia com PAAF de axila melhora a acurácia do estadiamento axilar. Com este método, a distinção entre pacientes com e sem comprometimento axilar ficou mais evidente, possibilitando uma melhor análise dos efeitos da quimioterapia neoadjuvante na axila.

Houssami et al. (2011) em uma metanálise com 2.874 mulheres submetidas à PAAF guiado por USG, demonstraram uma sensibilidade de 79,6%, especificidade de 98,3% e VPP de 97,1%.

Avaliando 143 pacientes com biópsia de axila positiva por PAAF, Enokido et al. (2016) realizaram investigação em que submeteram todas as pacientes a uma nova avaliação ultrassonográfica antes da cirurgia. Aquelas que apresentavam linfonodos normais eram submetidas ao linfonodo sentinela com azul patente e tecnécio⁹⁹. Observaram uma taxa de resposta patológica completa de 47,6%. Encontraram linfonodo sentinela em 90,9%. O estudo também determinou uma taxa de falso negativo de 16% que, quando analisada em diferentes subgrupos, demonstrou-se mais elevada em tumores luminais (42,1%).

Em uma nova análise do estudo ACOSOG Z1071, Boughey et al. (2015) avaliaram as pacientes que foram submetidas à ultrassonografia antes e depois da quimioterapia neoadjuvante com a finalidade de utilizar a ultrassonografia como método de seleção das pacientes que farão o linfonodo sentinela. Concluíram que quando foi empregada esta técnica houve uma redução de 12,6% para 9,8% na taxa de falso negativo do linfonodo sentinela.

Park et al. (2016) avaliaram 329 pacientes com axila positiva por biópsia (PAAF). Todas foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Após o término da quimioterapia, realizou-se tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT SCAN) para análise da axila. Aquelas (121 pacientes) que não apresentavam evidência de doença axilar, eram submetidas à técnica do linfonodo sentinela. Consideraram linfonodo sentinela todos os linfonodos marcados por azul e/ou radiofármaco, bem como qualquer linfonodo alterado na palpação da axila. Obtiveram uma taxa de identificação de 96,7%, taxa de falso negativo de 7,8% com uma média de 4 linfonodos ressecados. Também demonstraram que quanto o maior o número de linfonodos sentinelas identificados, menor a taxa de falso negativo.

3.3 MARCADORES LINFONODAIS

Com a intenção de melhorar a identificação e, conseqüentemente reduzir os casos de falso negativo, agregou-se o uso de marcadores do linfonodo para posterior identificação no momento da cirurgia.

Carrera et al. (2016) estudaram 55 pacientes com axila positiva confirmadas através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Todas as pacientes tinham seu tumor e linfonodo marcados com clip metálico. No momento da cirurgia, eram submetidas à marcação do linfonodo sentinela com radiofármaco (nanocolóide de albumina marcada com Tecnécio⁹⁹) injetado no leito tumoral. Nas pacientes que apresentavam resposta radiológica completa por ressonância nuclear magnética e ultrassonografia, a injeção do radiofármaco era guiada pelo clip previamente inserido no leito tumoral. Obtiveram uma taxa de identificação de 90,5% e falso negativo de 9,7% não correlacionando o aumento do falso negativo ao número de linfonodos sentinelas marcados.

Em uma metanálise, van Nijnatten et al. (2015) após analisarem 997 artigos selecionaram 8 baseados nos critérios de inclusão. Todos os artigos apresentavam confirmação patológica do linfonodo e também todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Num total de 1.395 pacientes, encontraram 92,3% de taxa de identificação, falso negativo de 15,1% e resposta patológica axilar completa de 36,8%. Demonstraram que quando somente um linfonodo sentinela é identificado, a taxa de falso negativo se eleva para 23,9% e, quando utilizados imuno-histoquímica junto com a coloração HE, a taxa de falso negativo reduz para 8,4%. Citaram também que a marcação do linfonodo previamente biopsiado pode ser um promissor método para redução da taxa de falso negativo.

Plecha et al. (2015) realizaram a marcação do linfonodo com um clip metálico no momento da biópsia por PAAF. Após a quimioterapia neoadjuvante, no momento da cirurgia, este clip era identificado e marcado por agulhamento. Demonstraram que em 97,3% das vezes o clip foi identificado e ressecado, possibilitando uma redução na taxa de falso negativo destas pacientes.

Da mesma maneira, Caudle et al. (2016) avaliaram 12 pacientes com axila comprovadamente positiva por PAAF em que os linfonodos foram marcados com clip metálico no momento da biópsia. Após a quimioterapia neoadjuvante, estes linfonodos eram identificados e marcados com agulha (2 casos) ou sementes de I¹²⁵ (10 casos). Demonstraram que em todas as pacientes o linfonodo marcado foi removido e concluíram que a marcação prévia pode reduzir a taxa de falso negativo.

Donker et al. (2015) marcaram com uma cápsula de titânio contendo uma semente de I¹²⁵ o linfonodo no momento da biópsia e assim o denominou de MARI (*Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seed*). Avaliaram 100 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Identificaram o linfonodo em 97% dos casos com 7% de falso negativo. Correlacionaram linfonodos de tamanho pequeno, que consequentemente oferecem uma dificuldade maior para sua marcação, como um fator de insucesso do procedimento.

Diego et al. (2016) analisaram 30 mulheres que foram submetidas à biópsia e marcação com clip do linfonodo previamente à quimioterapia neoadjuvante. Após a quimioterapia, todas tiveram este linfonodo localizado e marcado com semente de I¹²⁵. No momento da cirurgia foi utilizada a injeção de azul patente e radiofármaco. A média de identificação foi de quatro linfonodos, com concordância em 91% dos casos entre linfonodo marcado e o azul e/ou radiofármaco. Em 9% houve

discordância entre o linfonodo marcado com o clip e os linfonodos corados pelo azul ou marcados pelo radiofármaco. Houve 34% de resposta patológica completa. Não foram observados falso negativo.

Choy et al. (2015) em um estudo piloto, utilizando carvão em 12 pacientes marcadas no momento da PAAF, identificaram o linfonodo em todas as pacientes durante a cirurgia. Destaca-se que o intervalo médio entre a injeção do carvão e a cirurgia foi de 130 dias, e que uma paciente apresentava 3 linfonodos marcados, o que aventou a hipótese de migração do carvão. Concluíram que se trata de um método barato, de fácil realização e, que dispensa uma nova intervenção antes do procedimento cirúrgico. Este é o único estudo encontrado com o uso do carvão como método para marcação do linfonodo previamente biopsiados.

Barrio et al. (2016) avaliaram retrospectivamente 202 pacientes com axila positiva confirmada por biópsia que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante e apresentaram resposta patológica completa. Analisaram alterações histológicas nos linfonodos classificando-as da seguinte maneira: alterações histológicas clássicas quando apresentavam fibrose, infiltrado histiocitário, macrófagos com hemossiderina e aumento da vascularização; alterações histológicas sutis quando apresentavam fibrose focal, espessamento da cápsula do linfonodo associado a aumento da vascularização. Demonstraram que quando eram identificados três ou mais linfonodos sentinelas, em 88% das vezes foram encontradas alterações histológicas. Concluíram que as alterações histológicas se correlacionam com linfonodos previamente positivos, e sugeriram que esta avaliação poder ser útil e dispensar a marcação prévia do linfonodo.

Caudle et al. (2016) definiram uma nova nomenclatura para o linfonodo marcado previamente à quimioterapia: TAD (*targeted axillary dissection*). Utilizando-se deste método, marcaram o linfonodo no momento da PAAF com clip metálico em 208 pacientes. Após a quimioterapia neoadjuvante, as pacientes eram submetidas a uma nova ultrassonografia axilar onde era identificado o linfonodo com o clip e realizada a marcação pré cirúrgica com semente de I¹²⁵. No momento da cirurgia, este linfonodo (TAD) era identificado e ressecado, bem como os linfonodos sentinelas marcados pelo azul patente e/ou radiofármaco. A presença de macrometástases, micrometástase e células tumorais isoladas eram consideradas positivas. Identificaram uma resposta patológica completa em 37% das pacientes. A taxa de falso negativo quando era avaliado somente o linfonodo sentinela foi de

10,1%. Quando considerado somente o TAD, o falso negativo foi de 4,2% e, quando os dois métodos foram utilizados em conjunto, a taxa de falso negativo reduziu para 1,4%.

Em uma revisão, Rubio (2016) reportou que o uso da técnica do linfonodo sentinela em pacientes com axila positiva confirmada através de biópsia é viável desde que seguidas algumas normas: o uso de dois traçadores (azul e radiofármaco) bem como a ressecção de três ou mais linfonodos sentinelas estão associados a taxas de falso negativo menores; a presença de micrometástases e células tumorais isoladas devem ser consideradas como doença residual e, desta maneira, indicam a necessidade do esvaziamento axilar; a marcação do linfonodo com clip, semente de I^{125} ou carvão no momento da biópsia e a sua posterior ressecção no momento da cirurgia estão associados a um importante decréscimo na taxa de falso negativo.

Headon et al. (2016) em uma metanálise, demonstraram a grande heterogeneidade entre os estudos como um dos fatores que dificultam a normatização do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante. Utilizando como critérios de inclusão estudos que reportavam axila positiva clinicamente, radiologicamente ou por comprovação patológica, compilaram 19 publicações com 3.398 pacientes. Demonstraram 13% de falso negativo, 90,9% de taxa de identificação e 39,2% de resposta patológica completa. Associaram o estágio clínico N1 como variável para uma maior resposta patológica completa, o número de linfonodos sentinelas com a redução da taxa de falso negativo e o uso de dois traçadores com uma maior taxa de identificação. Também reportaram como promissor o uso de marcadores no linfonodo previamente à quimioterapia para a redução da taxa de falso positivo.

Ainda se faz necessário alcançar taxas de identificação adequadas concomitantemente com a redução do número de falsos negativos. Justifica-se, portanto, a busca de novas técnicas, tais como o uso da suspensão de carvão a 4%.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob os números 15794213.8.0000.0096 e 510304.7.0000.0096 (ANEXO 1 e 2) e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1 e 2).

4.2 TIPO DO ESTUDO

Estudo prospectivo analítico não randomizado. Foi utilizado o Manual de normalização de documentos científicos do Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Paraná (2015).

4.3 PACIENTES, DESENHO DO ESTUDO, SELEÇÃO DO SUJEITO E TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra constitui-se de 66 pacientes selecionadas de um total de 185 atendidas no ambulatório de Mastologia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e pacientes oriundas das clínicas privadas dos participantes do estudo com diagnóstico de câncer de mama confirmado através de biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) durante o período de maio de 2015 até julho de 2016. Estas pacientes eram estadiadas clinicamente segundo sistema T (tumor) N (linfonodo) e M (metástase). Eram submetidas a USG de axila antes do início do tratamento. Aquelas que apresentavam linfonodos suspeitos eram biopsiadas através de PAAF. No mesmo momento o linfonodo biopsiado era marcado com suspensão de carvão a 4%. Após a marcação, todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Ao término da quimioterapia neoadjuvante as pacientes eram submetidas ao procedimento cirúrgico por incisão axilar única para identificação do linfonodo marcado com carvão bem como a identificação dos linfonodos marcados pelo azul patente.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas as pacientes que preencheram os requisitos abaixo:

A - Carcinoma invasor de mama comprovado por exame anatomopatológico através de biópsia por agulha grossa (core biopsy).

B – Estádio clínico T1-4 e N1-2.

C- Pacientes com linfonodo(s) axilares alterado(s) ao exame ultrassonográfico e biopsiado (s) através da PAAF.

D – Pacientes com linfonodos axilares marcados com carvão no momento da PAAF.

E – Pacientes submetidas à quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvante completas.

F – Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

4.4.2 Critérios de exclusão

A – Pacientes com estágio M1 (metástase à distância) no momento do diagnóstico.

B – Pacientes com biópsia incisional ou excisional de mama.

C – Pacientes com cirurgias axilares prévias.

D – Ultrassonografia de axila normal.

E – Pacientes que não foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante ou que tiveram o seu tratamento interrompido.

4.5 SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4%

O material de uso rotineiro no serviço para marcação de lesões não palpáveis de mama é composto de suspensão de carvão manipulada através de uma solução fisiológica na concentração de 9:1000 com 4% de carvão vegetal com partículas de 5 μ m (Formedica®) com registro no Ministério da Saúde sob o número 0416900.

4.6 ULTRASSONOGRRAFIA

Os exames foram realizados no setor de radiologia do Hospital de Clínicas ou na clínica privada dos participantes do estudo por médicos especialistas em mama, que utilizaram equipamento de ultrassonografia dedicado para mamas (General Electric, USA, modelo S7 Expert), com transdutor linear multifrequencial (variando de 9 a 15 MHz), com frequência média de 13 MHz.

Utilizou-se como protocolo para o exame ultrassonográfico o posicionamento da paciente em decúbito dorsal, com elevação dos membros superiores e leve inclinação lateral do dorso, proporcionando exposição de toda a mama e ampla abertura da axila a ser examinada.

A axila foi avaliada nos três níveis axilares de Berg, identificando linfonodos suspeitos nas regiões determinadas como nível 1: entre o bordo lateral do músculo peitoral menor até o bordo lateral do músculo grande dorsal limitado superiormente pela veia axilar; nível 2, embaixo do músculo peitoral menor; nível 3, medial ao músculo peitoral menor.

Os linfonodos eram considerados suspeitos quando apresentavam as seguintes alterações: espessamento cortical difuso, abaulamento cortical focal, espessamento cortical excêntrico, linfonodo hipoecóico e redondo, ocupação parcial ou completa do hilo, massa irregular com bordos indefinidos e microcalcificações no interior do linfonodo. (JAIN et al., 2008; ECANOW et al., 2013).

Os achados de linfonodo aumentado com espessamento cortical excêntrico e redução do hilo adiposo e o linfonodo hipoecogênico, arredondado, com perda do componente adiposo hilar foram considerados altamente suspeitos de

comprometimento secundário, estando de acordo com a literatura que descreve estes sinais como os de maior valor preditivo positivo para infiltração secundária.

Nos casos em que os linfonodos apresentaram discreto espessamento focal ou difuso da cortical, utilizou-se ainda como critério para aumentar a especificidade da avaliação, a comparação com a axila contralateral. Se verificado que o linfonodo com espessamento cortical se diferenciava dos demais da axila contralateral, este foi considerado suspeito. (ECANOW et al., 2013).

As pacientes em que se identificava linfonodo(s) suspeito(s), foram submetidas à biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), seguido de marcação com suspensão de carvão a 4%. Quando foram identificados mais de um linfonodo, optou-se pela avaliação daquele que apresentava maior suspeita.

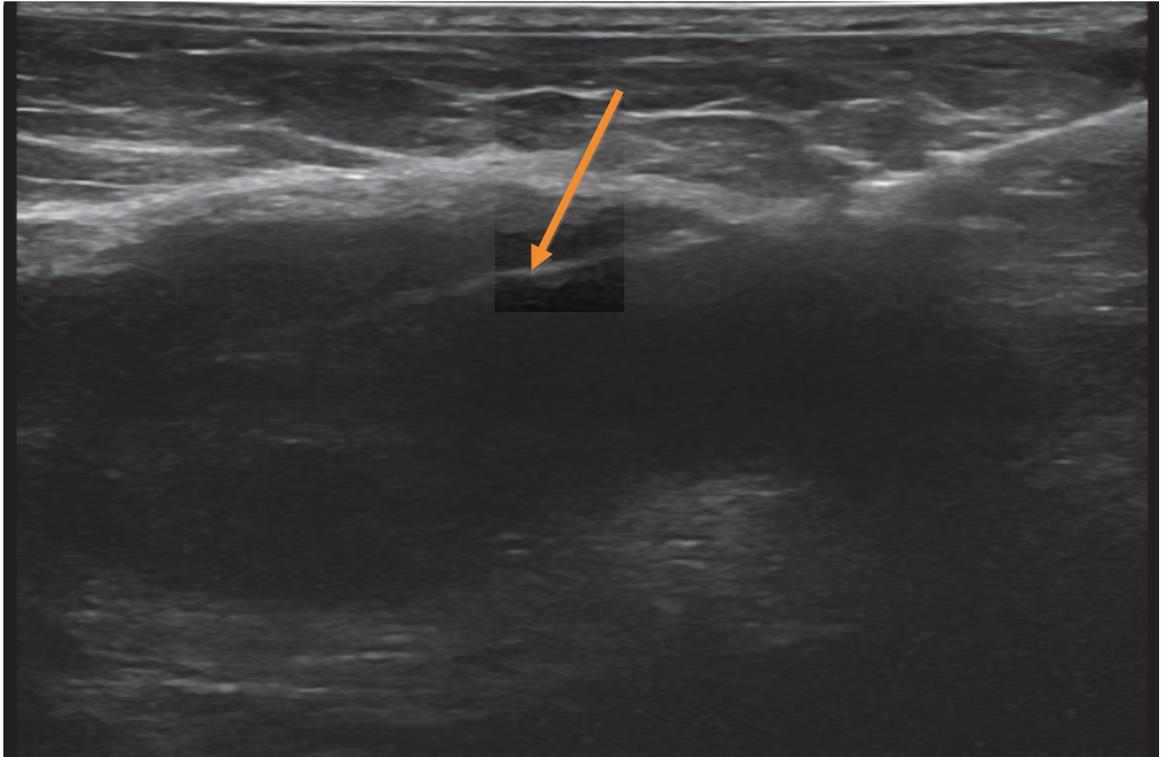
4.7 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)

O procedimento de PAAF de linfonodo axilar foi realizado com o uso de campo estéril fenestrado, deixando apenas uma parte da axila exposta. A paciente foi posicionada com elevação do membro superior sobre a cabeça e com leve inclinação do dorso, a fim de obter a exposição ampla da região axilar.

Após a identificação ultrassonográfica do linfonodo suspeito a ser examinado, foi efetuada anestesia local, junto a borda lateral do transdutor, sob orientação ultrassonográfica. Utilizou-se 1ml de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor no subcutâneo e 1 ml no trajeto até o linfonodo, utilizando seringa de 3 ml e agulha de 0,80 x 40 mm, com 21 G.

Após a anestesia local, a punção foi realizada com agulha fina (21 G) e com a utilização de sistema de vácuo (seringa de 20 ml acoplado a citoaspirador). Com a agulha introduzida (FIGURA 1), realizava-se um movimento de vai e vem repetido aproximadamente 30 – 50 vezes amostrando as porções superior, inferior, anterior e posterior do linfonodo. O material coletado era prontamente colocado sobre as lâminas e feito esfregaço que era seco ao ar. As lâminas foram acondicionadas e enviadas para avaliação citológica pelo médico patologista.

FIGURA 1 - LINFONODO ALTERADO SUBMETIDO À PAAF (seta)

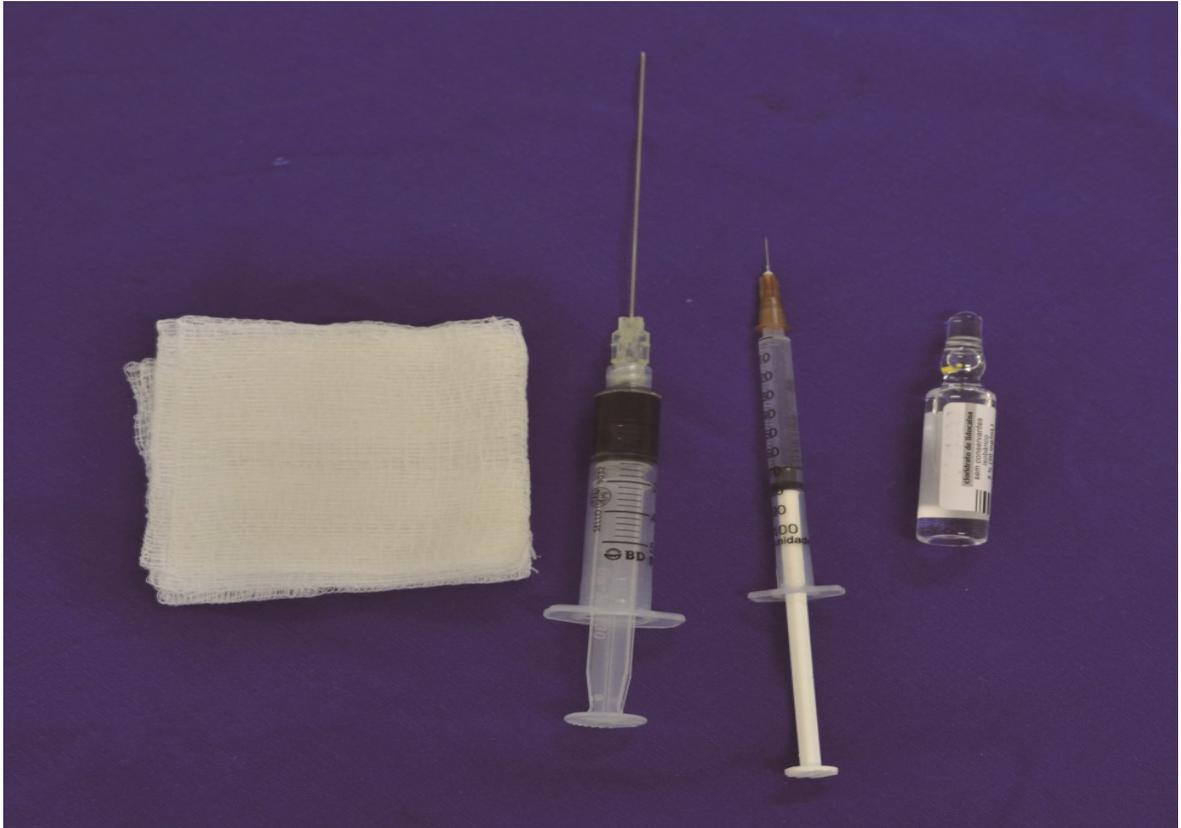


FONTE: Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas – UFPR.

4.8 MARCAÇÃO DO LINFONODO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4%

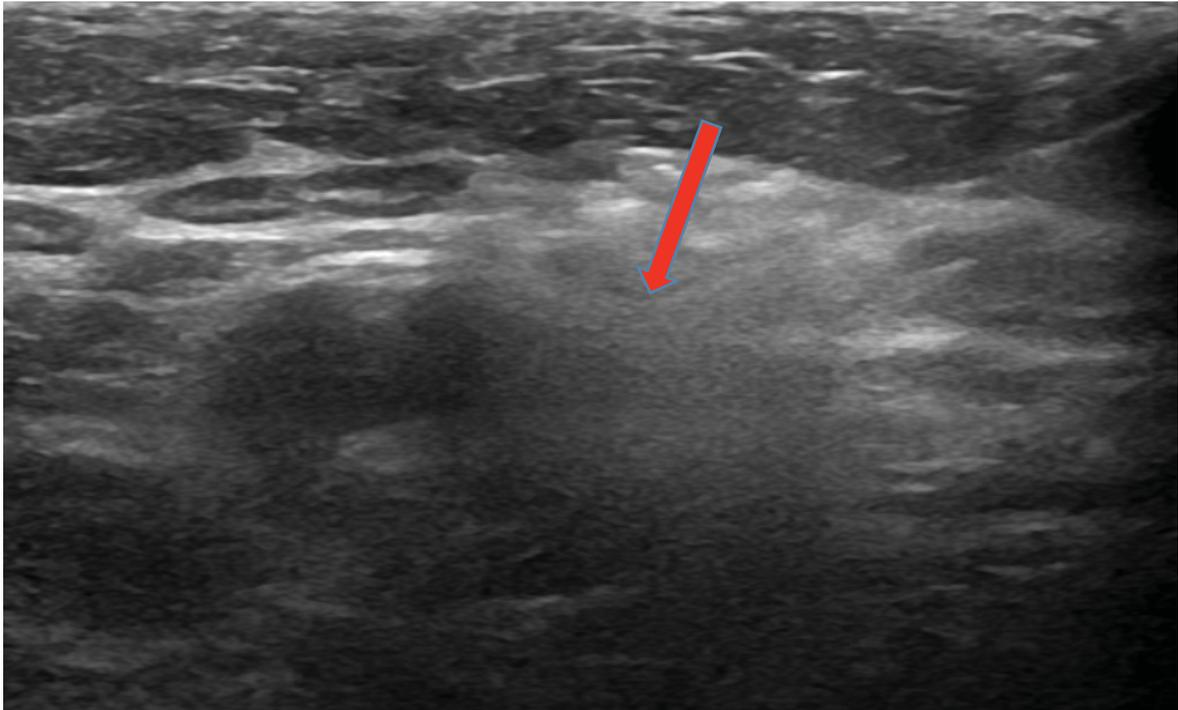
Após a realização da PAAF, 0,1 – 0,5ml de suspensão de carvão a 4% é injetado dentro da cápsula do linfonodo e também na margem externa. Para este procedimento, que também é guiado pela ultrassonografia, utilizou-se uma seringa de 5ml com agulha 40x0,8mm de 21G (FIGURA 2 e 3).

FIGURA 2 - MATERIAL UTILIZADO PARA MARCAÇÃO COM CARVÃO ATIVADO



FONTE: Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas – UFPR.

FIGURA 3 - LINFONODO SUSPEITO MARCADO COM CARVÃO (SETA)



FONTE: Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas - UFPR.

Na seqüência, as pacientes eram encaminhadas ao serviço de oncologia clínica para quimioterapia neoadjuvante de acordo com protocolo.

4.9 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama. A escolha do regime quimioterápico era baseada em regimes contendo antracíclicos e taxanos que são considerados de primeira escolha para o tratamento do câncer de mama. Todas as pacientes que apresentavam superexpressão do HER2 também receberam trastuzumab prévio à cirurgia. Somente foram incluídas as pacientes que terminaram o regime de quimioterapia proposto no início do tratamento.

4.10 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Três a quatro semanas após o término da quimioterapia neoadjuvante, as pacientes eram submetidas ao tratamento cirúrgico. Neste procedimento, era injetado 0,5ml de azul patente (Oftalmopharma®) na região periareolar da mama (FIGURA 4), seguido da abordagem axilar. Durante esta abordagem, eram

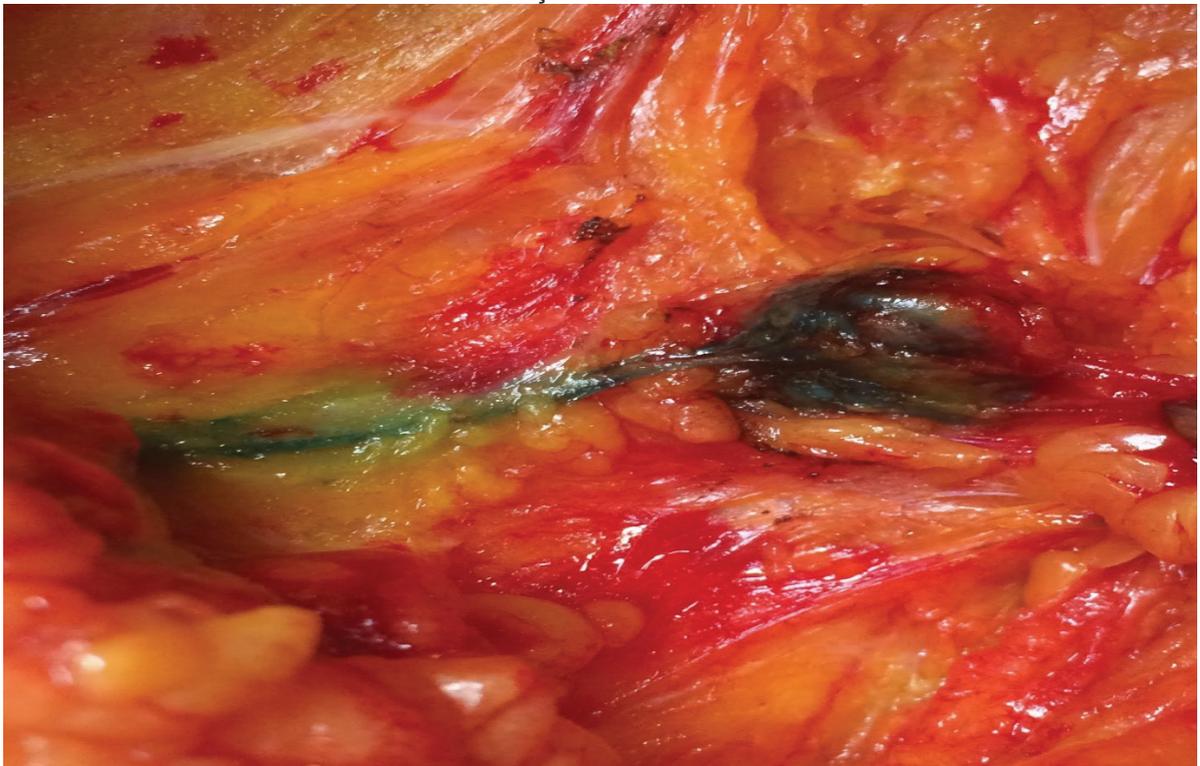
identificados e ressecados os linfonodos marcados pelo azul patente (FIGURA 5) e também aqueles previamente biopsiados e marcados com a solução de carvão a 4% (FIGURA 6). Na sequência, as pacientes eram ou não submetidas ao esvaziamento axilar conforme resultado do exame intraoperatório do linfonodo sentinela. Quando negativo, os linfonodos remanescentes eram preservados e quando positivos a linfadenectomia axilar era realizada nos três níveis de Berg.

FIGURA 4 - INJEÇÃO DO AZUL PATENTE NO SUBCUTÂNEO



FONTE: O autor (2016).

FIGURA 5 - IDENTIFICAÇÃO DO AZUL PATENTE NA AXILA



FONTE: O autor (2016).

FIGURA 6 - LINFONODO MARCADO COM CARVÃO



FONTE: O autor (2016).

Os linfonodos identificados foram enviados para análise do médico patologista, identificados como se segue: corados somente com azul patente, marcados somente pelo carvão, corados pelo azul patente e marcados pelo carvão (FIGURA 7) e oriundos do esvaziamento axilar. Os linfonodos identificados como sentinela foram submetidos ao exame intraoperatório e o restante do esvaziamento axilar era imediatamente acondicionado em solução de formol tamponado a 10% na proporção de 10:1 (nove partes de água e uma parte de formol).

FIGURA 7 - LINFONODO COM CARVÃO (seta larga) E AZUL PATENTE (seta estreita)



FONTE: O autor (2016).

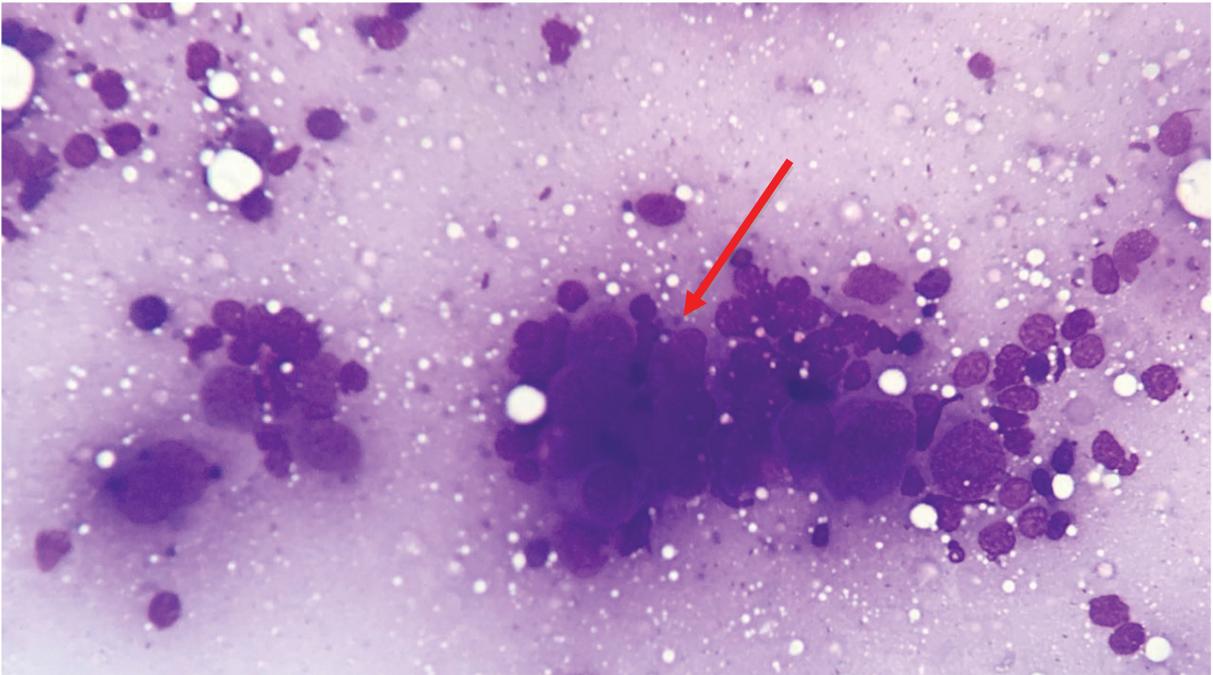
4.11 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DOS LINFONODOS

Os procedimentos foram realizados no laboratório anatomopatológico do Hospital de Clínicas da UFPR (pacientes captadas no ambulatório de mastologia do Hospital de Clínicas) ou no laboratório privado Citolab – Laboratório de Citologia, Patologia e Biologia Molecular (pacientes oriundas das clínicas privadas dos autores) por patologista com expertise em patologia mamária.

4.11.1 Citologia dos linfonodos

O material obtido foi disposto em lâminas sob a forma de esfregaços secos ao ar e posteriormente corados pelo método de MGG (May-Greenwald Giemsa) e cobertos por lamínula. A observação dos elementos celulares foi realizada com microscópio Nikon Eclipse E200 usando-se as objetivas de 40x, 100x e 400x.

FIGURA 8 - ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO, METASTÁTICO EM LINFONODO. SETA INDICA BLOCO DE CÉLULAS VISUALIZADAS EM AUMENTO DE 100X



FONTE: O autor (2016).

4.11.2 Avaliação intraoperatória dos linfonodos

No ato da retirada cirúrgica dos linfonodos marcados com carvão e corados pelo azul patente, estes foram avaliados durante o intraoperatório com lâminas confeccionadas para *imprints* e raspados.

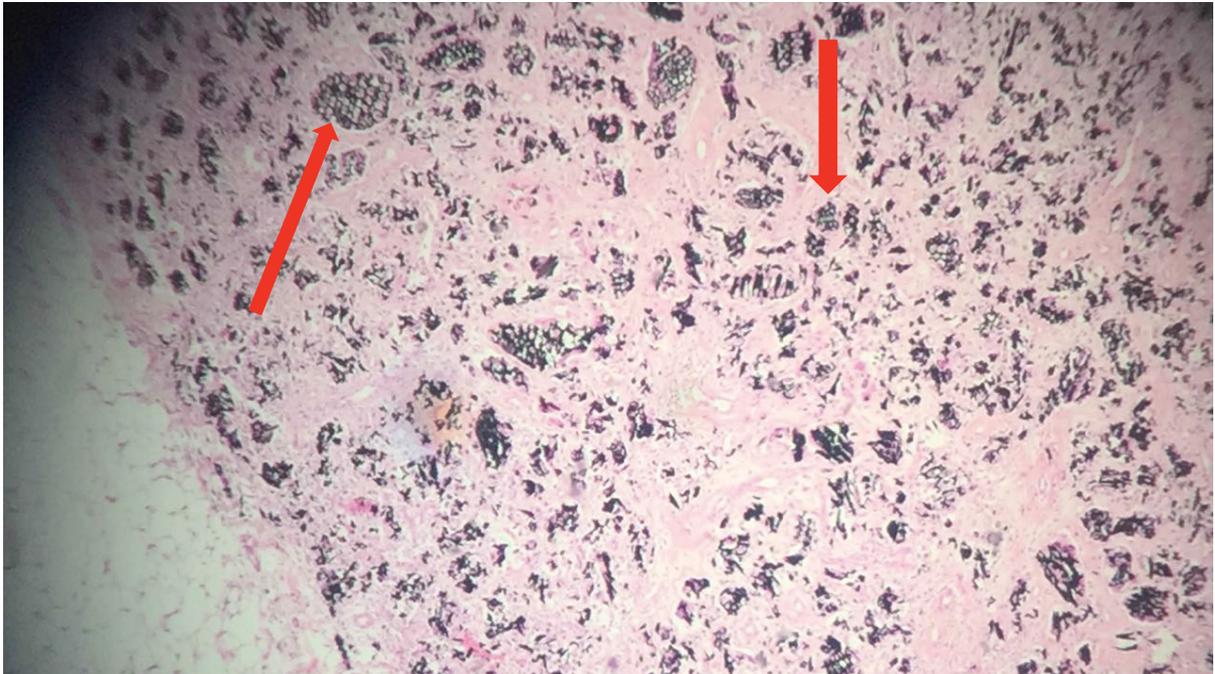
4.11.3. Anatomopatológico dos linfonodos

Os espécimens cirúrgicos foram depositados em frasco com formol tamponado a 10% onde permaneceram por no mínimo 24 horas. Posteriormente

foram seccionados ao longo de seu eixo longitudinal em cortes de no máximo 2 mm, submetidos a processamento histológico, microtomia (4um) sendo posteriormente corados pelo método de Hematoxilina e Eosina (H&E).

As lâminas eram primeiramente visualizadas em objetiva de 100 aumentos (10x) para posteriormente concentrar a análise usando a objetiva de 400 aumentos (40x). A presença de partículas de carvão no interior do linfonodo não prejudicou a leitura e diagnóstico dos espécimes avaliados.

FIGURA 9 - LINFONODO IMPREGNADO COM PARTÍCULAS DE CARVÃO. SETAS INDICAM PARTÍCULAS DE CARVÃO NO INTERIOR DO LINFONODO VISUALIZADO EM AUMENTO DE 40X



FONTE: O autor (2016).

4.12 CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS

Os resultados foram catalogados em ficha individual de cada paciente (APÊNDICE 1) sendo identificados os linfonodos marcados por carvão, linfonodos sentinelas corados com azul, linfonodos corados com azul e marcados com carvão e outros linfonodos oriundos do esvaziamento axilar removidos no momento da cirurgia. Os dados de idade, tipo histológico, grau histológico, invasão linfovascular, estágio clínico pré quimioterapia, receptores hormonais, índice de proliferação (ki67), HER2 e resultado do PAAF do linfonodo foram coletados através de pesquisa no

prontuário médico. Todos estes dados foram catalogados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel®), posterior análise estatística (APÊNDICE 4).

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos em frequências e percentuais. Já os resultados das variáveis quantitativas foram expressos em média e desvio padrão. Os dados coletados foram organizados em planilha do Excel, com análise estatística realizada com auxílio dos programas SPSS 16 e Epi-Info 7. Os testes de qui quadrado e exato de Fisher foram utilizados para determinar as diferenças entre as proporções dos grupos para as variáveis testadas. A acurácia, sensibilidade, valor preditivo negativo e índice de falso negativo foram calculados de acordo com a comparação do exame do linfonodo marcado com carvão, com os do LS e daquelas pacientes em que ambos marcaram o mesmo linfonodo. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS

TABELA 1 – ACHADOS CLÍNICO PATOLÓGICOS DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MARCAÇÃO DE LINFONODOS AUXILARES SUSPEITOS PRÉ-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE UTILIZANDO SUSPENSÃO DE CARVÃO A 4%

Variável	n(%)
Idade (anos)	49,5 ± 12
Estado menopausal	
Pré-menopausa	27 (41)
Pós-menopausa	39 (59)
Tamanho tumoral (cm)	
T1	2 (3)
T2	36(54,5)
T3	22(33,3)
T4	6 (9,2)
Estadio axilar	
N1	51(77,2)
N2	15(22,8)
Tipo de cirurgia	
Mastectomia	30 (45,9)
Cirurgia conservadora	36(54,1)
Tipo histológico	
Carcinoma ductal invasivo	56(84,8)
Carcinoma lobular invasivo	3(4,7)
Outros	7(10,5)
Grau histológico	
1	6 (9,1)
2	34(51,5)
3	26(39,4)
Invasão angiolinfática	
Presente	42(63,6)
Ausente	24(36,4) continua
Perfil biológico	
RH+/HER2-	31(46,9)
RH+/HER2+	19(28,8)
RH-/HER2+	3(4,6)
RH-/HER2-	13(19,7)
PAAF do linfonodo suspeito	
Positiva	47 (71,2)
Negativa	19 (28,8)
Média de linfonodos sentinelas	2,1 (1 – 7)

Quanto às características clínicas das pacientes, observou-se que a média de idade foi de 49,5 anos e que 59% encontravam-se na pós-menopausa. Em relação as características histológicas, o grau histológico II foi o mais encontrado (51,5%), o tipo histológico ductal perfez 84,8% dos casos e 63,6% apresentavam invasão linfovascular. Quanto ao estadio clínico, 87,8% das amostras apresentaram estadio T2 ou T3 e 77,2% encontravam-se no estádio N1 axilar. Os receptores hormonais foram positivos com HER2 negativo em 46,9% dos casos, enquanto 28,8% eram receptores hormonais positivos e HER2 positivos. O padrão HER2 positivo isolado ocorreu somente em três casos (4,6%) e os tumores triplo negativos representaram 19,7% da amostra. A média do número de linfonodos ressecados incluindo os corados pelo azul patente e aqueles marcados pelo carvão foi de 2,1 linfonodos por paciente.

Com relação ao resultado da PAAF realizada no linfonodo suspeito pela ultrassonografia, em 71,2% das vezes a citologia o confirmou como positivo.

5.2 TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO

TABELA 2 - TAXA DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO MARCADO COM SUSPENSÃO DE CARVÃO E COM O LINFONODO SENTINELA IDENTIFICADO COM O AZUL PATENTE

	n (%)	p
Identificação do linfonodo com carvão	64/66 (96,9)	0,028*
Identificação do LS com azul patente	57/66 (86,3)	

* LS – linfonodo sentinela.

NOTA (*) significância

Em todos os casos (66) houve a identificação do linfonodo quanto analisados as técnicas em conjunto.

A taxa de identificação do linfonodo previamente marcado com suspensão de carvão foi de 96,9%. Somente em dois casos o carvão não pôde ser encontrado, o qual foi identificado pelo azul patente. O linfonodo sentinela, marcado pelo azul patente, foi identificado em 57 pacientes (86,3%). Em 9 pacientes (13,7%) não houve identificação com esta técnica. Quando comparado o carvão com o azul

patente, observou-se uma maior taxa de identificação com o carvão dado este estatisticamente significativo ($p=0,028$).

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE O CARVÃO E O AZUL PATENTE EM LINFONODOS POSITIVOS

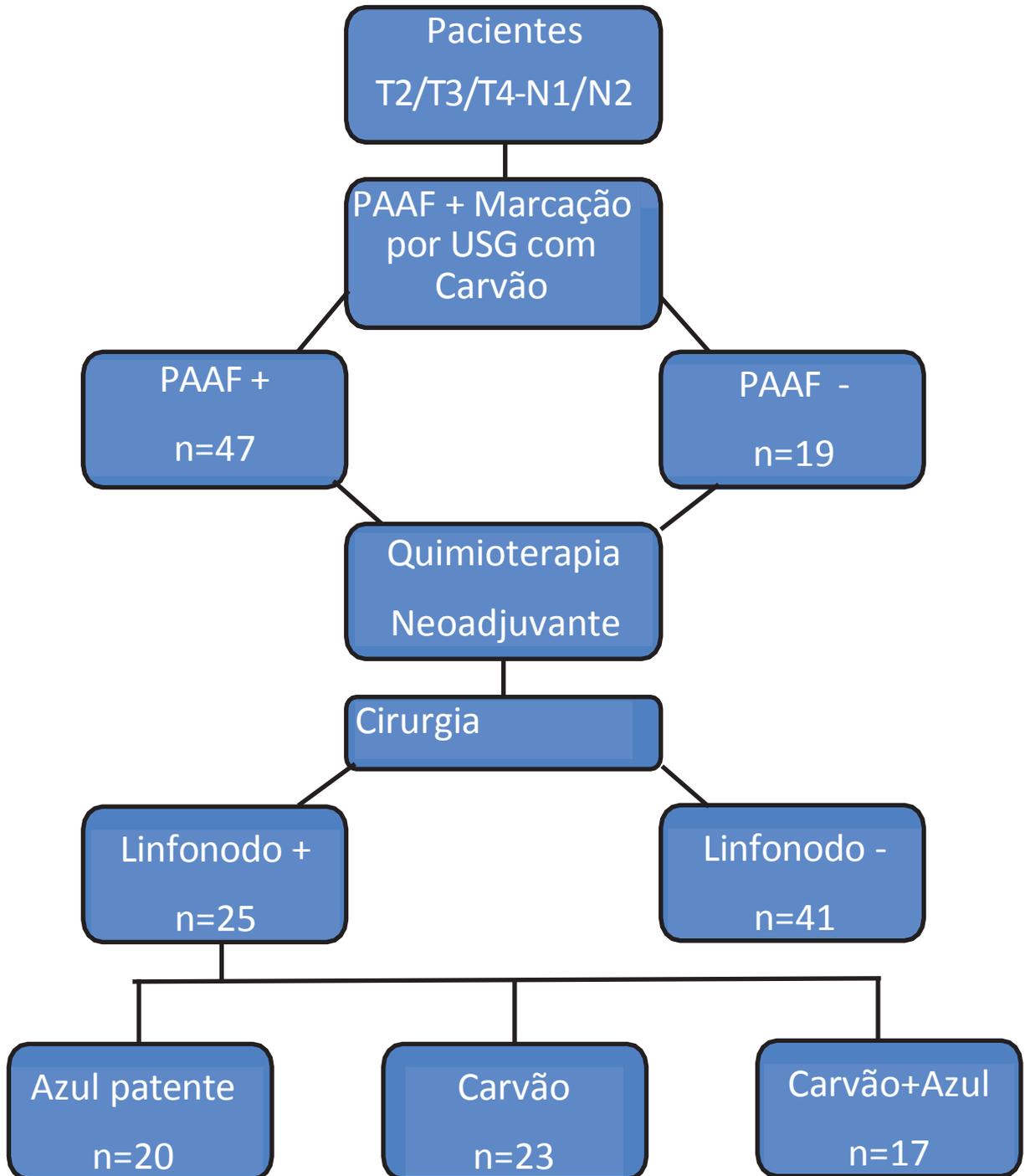
Na tabela 3, evidencia-se a correlação entre os achados com azul patente, suspensão de carvão e quando estes são coincidentes na marcação do linfonodo, quanto a sensibilidade, falso negativo, valor preditivo negativo e acurácia.

TABELA 3 - COMPARAÇÃO ENTRE LINFONODOS MARCADOS COM CARVÃO A 4% COM OS DO LINFONODO SENTINELA CORADO COM AZUL PATENTE E QUANDO AMBOS OS LINFONODOS SÃO COINCIDENTES NAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA T2-T4 N1-N2

	Carvão (n=64)	Azul Patente (n=57)	Carvão+Azul (n=42)	<i>p</i>
Sensibilidade	23/25 (92,0%)	20/25 (80,0%)	17/25 (68,0%)	0,2214
Falso negativo	2/41 (4,8%)	5/41 (12,1%)	9/41 (21,9%)	0,2357
Valor preditivo negativo	39/41 (95,1%)	36/41 (87,8%)	32/41 (78,0%)	0,2357
Acurácia	62/66 (93,9%)	56/66 (84,8%)	49/66 (72,2%)	0,0898

Pode-se observar que a sensibilidade do carvão (92%) foi superior à do azul patente (80%) e, que o falso-negativo no linfonodo entre os métodos foi menor com o carvão (4,8%) quando comparado ao azul patente (12,1%) embora sem significância estatística. Quando avaliada a acurácia, verificou-se que a do carvão foi de 93,9% e a da azul patente 84,8%, dado este que demonstrou tendência à significância estatística ($p=0,0898$). Ao avaliar a concordância entre o carvão e o azul nos casos em que o linfonodo axilar era positivo, verificou-se uma sensibilidade, VPP e acurácia menor, com um elevado índice de falso-negativo.

FIGURA 10 - RELAÇÃO ENTRE PAAF, LINFONODO POSITIVO E IDENTIFICAÇÃO PELO CARVÃO, AZUL PATENTE OU CARVÃO E AZUL PATENTE CONCOMITANTES



FONTE: O autor (2016)

5.4 CORRELAÇÃO DE NÃO COINCIDÊNCIA ENTRE O CARVÃO E O AZUL PATENTE

A tabela 4 demonstra os dados clínico patológicos e a sua possível correlação entre não coincidência entre o linfonodo corado pelo azul patente e o marcado pela suspensão de carvão.

TABELA 4 - VARIÁVEIS ASSOCIADAS COM O FATO DO LINFONODO MARCADO COM O CARVÃO NÃO CORRESPONDER AO LINFONODO SENTINELA MARCADO COM AZUL PATENTE

Variável	Proporção onde o LS não corresponde ao carvão (%)	p
PAAF pré-QT positivo	17/24	
Invasão angiolinfática	18/24	1,0
Estádio clínico da axila		
N1	18/31	0,4878
N2	4/11	0,1185
Tamanho tumoral		
T2	12/24	0,2377
T3/T4	11/17	0,9403
Perfil biológico		
RH+	20/30	0,9738
HER2+	6/16	0,0779

LS – linfonodo sentinela; RH – receptores hormonais; PAAF – punção aspirativa por agulha fina.

Ao analisar das variáveis que poderiam influenciar na identificação do linfonodo sentinela corado pelo azul patente não coincidir com o linfonodo marcado pela suspensão de carvão a 4%, observou-se que os dados de estágio clínico (tamanho do tumor e axila), a presença de invasão angiolinfática e a positividade para os receptores hormonais e HER2 não apresentam significância estatística.

Outro dado que poderia estar relacionado a esta falta de concordância são os casos em que a PAAF do linfonodo era positiva. Contudo, este dado também não apresentou significância estatística.

Em 11 casos foram encontrados linfonodos somente marcados pelo carvão ou somente linfonodos corados pelo azul patente. Destes, em 4 casos, que foram identificados somente pelo carvão, havia comprometimento neoplásico.

6 DISCUSSÃO

A identificação adequada do linfonodo sentinela em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante é de extrema relevância, pois permite que pacientes que tenham resposta patológica completa dos linfonodos anteriormente comprometidos não necessitem de esvaziamento axilar, evitando toda as consequências deste procedimento, tais como: edema de membro superior, parestesia e impotência funcional. Contudo, o esvaziamento axilar ainda é preconizado quando os linfonodos estão comprometidos, pois evita a persistência de doença residual axilar.

A prática de marcar o linfonodo previamente biopsiado eleva o patamar de confiabilidade desta técnica, pois facilita a sua localização durante o ato cirúrgico.

Em nosso estudo, utilizamos a suspensão de carvão a 4% como o marcador do linfonodo previamente biopsiado, destacando-se como vantagens o seu baixo custo, fácil acesso e simplicidade da execução da marcação, o que facilita a reprodutibilidade da técnica.

Dentre os destaques de prevalência deste estudo, foram considerados relevantes a idade, o estado menopausal, o estágio, as características histológicas, o perfil biológico e o resultado da biópsia do linfonodo suspeito. Quanto à idade, observou-se uma média de 49,5 anos, fato este que é corroborado por outros autores. (ENOKIDO et al., 2016; CANAVESE et al., 2011). O estágio T2 e T3 (tamanho do tumor) e N1 e N2 (axila) foram os mais frequentes, bem como o tipo histológico ductal e também coincidem com dados das grandes séries de quimioterapia neoadjuvante. (BOUGHEY et al., 2014 ; KUEHN et al., 2013).

Com relação ao grau histológico e a invasão linfovascular, (SHEN et al., 2007) encontraram um predomínio de grau histológico III e ausência de invasão linfovascular, enquanto que neste estudo predominou grau II e presença de invasão linfovascular. Essa diferença não deve favorecer a taxa de identificação dos linfonodos, uma vez que tumores de alto grau invadem mais a axila que tumores de baixo grau.

A proporção entre tumores receptores hormonais positivos, padrão HER2 e triplos negativos nesta amostra foi a mesma já exposta por outros autores. (CAUDLE et al., 2016; CANAVESE et al., 2011).

Quanto ao resultado da PAAF dos linfonodos suspeitos, observou-se que em 47 pacientes (71,2%) foram positivos. Estes dados demonstram que o uso da

ultrassonografia aliado à PAAF confirma um elevado número de pacientes com metástases no linfonodo axilar. Da mesma forma, Jain et al. (2008) em seu estudo, alcançou uma sensibilidade de 89%, especificidade e valor preditivo positivo de 100% com melhora da acurácia do estadiamento axilar, corroborando os dados encontrados nesta amostra. Houssami et al. (2011) em sua metanálise de 6166 casos também demonstraram elevada sensibilidade, especificidade e VPP para o uso da ultrassonografia com PAAF em linfonodos axilares.

Quando comparado o número de linfonodos positivos na PAAF com o resultado do exame anatomopatológico, verificou-se que das 47 pacientes com PAAF positivo, somente em 25 delas os linfonodos permaneceram positivos após a quimioterapia neoadjuvante com uma resposta patológica completa de 46% no linfonodo. Da mesma forma, Boughey et al. (2013) em seu estudo ACOSOG Z1071 demonstraram resposta patológica completa em 41% das pacientes, Boileau et al. (2014) no SN FNAC evidenciaram em 34,5% dos casos e Caudle et al. (2016) em 37%. Salienta-se que estas pacientes deixaram de esvaziar as axilas por terem comprovação da negativação destes linfonodos.

Em relação ao número de linfonodos sentinelas identificados, foi encontrado uma média de 2,1 linfonodos por paciente, média esta, em concordância com a literatura. (BOUGHEY et al., 2013; BOILEAU et al., 2014; CHOY et al., 2014).

A técnica do linfonodo sentinela é de grande valia para o tratamento cirúrgico do câncer de mama, pois avalia seletivamente os gânglios comprometidos e permite a preservação das vias de drenagem linfática da mama e membros superiores.

Embora aceita hoje como técnica padrão para tumores iniciais, ainda são grandes as dúvidas sobre o seu uso em tumores avançados, principalmente aqueles que sabidamente apresentam comprometimento axilar antes do tratamento sistêmico.

Com o amplo uso da quimioterapia neoadjuvante, aumentou a possibilidade do tratamento conservador da mama com resultados cosméticos melhores. Da mesma maneira, a quimioterapia neoadjuvante é igualmente eficaz na remissão dos linfonodos previamente comprometidos, evitando o esvaziamento axilar. Entretanto, alguns fatores ainda deixam dúvidas sobre a segurança desta técnica. Entre eles, a baixa taxa de identificação. Mamounas et al. (2005) no estudo NSABP-27 já evidenciavam esta dificuldade com 84,8% de taxa de identificação do linfonodo

sentinela, dados estes, também ratificados em outros estudos. (YAGATA et al., 2013; ENOKIDO et al., 2016).

Com o desenvolvimento da técnica de PAAF guiado por ultrassonografia dos linfonodos suspeitos e, seguindo o mesmo princípio utilizado na mama para a marcação do tumor previamente a quimioterapia neoadjuvante, começou-se a marcar o linfonodo no momento da biópsia. Para este fim já foram utilizados cliques metálicos e semente de I^{125} com resultados excelentes. Caudle et al. (2016), identificaram o clip em 94,8% das pacientes enquanto que Donker et al. (2014), utilizando semente de I^{125} , encontraram-no em 97% das vezes. Entretanto, ressalta-se algumas dificuldades para o uso desses dois métodos: o clip, uma vez inserido no linfonodo no momento da biópsia, sempre tem a necessidade de um novo exame de imagem para sua localização e marcação prévia à cirurgia, utilizando-se radiofármaco ou agulha, impondo as pacientes a um novo procedimento invasivo, além da possibilidade do seu deslocamento durante o tempo do tratamento; a semente de I^{125} não é aceita em alguns países, devido à legislação que rege o uso dos radiofármacos não permitir a exposição dos pacientes por um período prolongado. Salienta-se ainda, o custo elevado e a baixa disponibilidade destes materiais como entraves à propagação destas técnicas. A suspensão de carvão a 4% é de longa data utilizada para marcação de lesões mamárias. (SVANE, 1983). Choy et al. (2014), no único estudo publicado até o momento com uso de carvão para marcação do linfonodo axilar prévio à quimioterapia neoadjuvante, com uma amostra de apenas 12 casos, identificaram-no em todas as vezes. Em nosso estudo, utilizou-se a suspensão de carvão a 4% para marcar o linfonodo no momento da biópsia. Em 64 pacientes, o carvão foi encontrado durante a cirurgia com uma taxa de identificação de 96,9%. Nas duas pacientes em que o linfonodo marcado com carvão não foi identificado, estes foram encontrados pelo azul patente. Ressalta-se como pontos favoráveis ao método: a facilidade de execução no momento da marcação, o seu baixo custo e a facilidade de identificação, uma vez que a sua realização segue os mesmos princípios da técnica convencional do linfonodo sentinela, técnica esta de grande domínio dos cirurgiões que tratam de câncer de mama.

Da mesma maneira que para o linfonodo marcado com carvão, a identificação convencional do linfonodo sentinela pela injeção do azul patente também foi estudada. Em 57 pacientes o azul patente foi encontrado, totalizando

86,3% da amostra, apresentando taxa de identificação menor do que com o carvão, dado estes que apresentou significância estatística ($p=0,028$). Esta menor taxa de identificação está em acordo com a literatura pois, Boileau et al. (2014) em seu estudo SN FNAC identificaram o linfonodo sentinela em 87,6% e Kuehn et al. (2013) em seu estudo SENTINA identificaram-no em 80,1% das vezes.

Portanto, este estudo demonstra que o uso de marcadores para o linfonodo prévio quimioterapia neoadjuvante constitui claro avanço da técnica em relação ao uso do linfonodo sentinela pelas técnicas convencionais, e coloca o uso da suspensão do carvão a 4% como uma excelente alternativa para este fim, pois possui baixo custo e fácil execução.

Salienta-se que as técnicas não são excludentes e, ao contrário, são sinérgicas, pois com a utilização concomitante das duas técnicas alcança-se os melhores resultados, como evidenciado em nosso trabalho onde todas as pacientes tiveram pelo menos um linfonodo identificado.

Como já evidenciado, o uso da suspensão de carvão a 4% como marcador do linfonodo previamente biopsiado, possibilitou uma maior sensibilidade (92%) e valor preditivo positivo (95,1%) com menor falso negativo (4,8%) quando comparado ao uso do azul patente, porém sem significância estatística. Entretanto, quando se avaliou a acurácia do método, o carvão (93,9%) foi superior ao azul patente (84,8%) havendo tendência a significância estatística ($p 0,0898$). Estes dados também são reproduzidos pela literatura. Caudle et al. (2016) em seu estudo sobre o TAD (*targeted axillary dissection*), demonstraram que a taxa de falso negativo foi de 10,% pela técnica do linfonodo sentinela convencional e de 4,2% no linfonodo marcado com o clip. Porém, quando analisou as duas técnicas em conjunto, o falso negativo foi de 1,4%. Isso, mais uma vez, leva-nos a considerar que a marcação prévia do linfonodo não é um método substitutivo ao linfonodo sentinela convencional e sim um aditivo, pois quando usamos os dois métodos em conjunto obtemos os melhores resultados. Neste estudo, em 11 casos foram encontrados linfonodos somente marcados pelo carvão ou somente linfonodos corados pelo azul patente. Destes, em 4 casos que foram identificados somente pelo carvão, havia comprometimento neoplásico. Estes dados corroboram que a associação das técnicas é que determina sua confiabilidade.

Destaca-se, como vantagem da suspensão do carvão em relação ao clip e a semente de I¹²⁵ o seu baixo custo, a sua facilidade de marcação e a possibilidade do

uso em qualquer centro que trabalhe com câncer de mama sem a necessidade de equipamentos de identificação ou uso de material radioativo.

Finalmente, a análise dos casos em que não houve concordância entre o linfonodo marcado por carvão e o linfonodo sentinela corado pelo azul patente, quanto às suas características clínico-patológicas, observou-se que não houve diferença quanto ao estadiamento, invasão linfovascular, perfil biológico e linfonodo comprometido antes da quimioterapia neoadjuvante. Enokido et al. (2016) em seu estudo demonstraram que tumores com receptores hormonais positivos e HER2 negativos apresentavam maior taxa de falha desta técnica, com 42% de falso negativo. Caudle et al. (2016) mostraram que a taxa de falha aumenta quando mais de quatro linfonodos suspeitos são identificados pela ultrassonografia. Nesta amostra, não foi avaliado o número de linfonodos alterados na ultrassonografia e também não se identificou maior taxa de falha entre os tumores com receptores hormonais positivos.

Portanto, o uso da suspensão de carvão a 4% para marcação do linfonodo previamente biopsiado em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante é confiável e a associação com a técnica convencional do linfonodo sentinela com azul patente no momento da cirurgia possibilita os melhores resultados. Fatos estes que oferecem o uso destas técnicas combinadas como uma alternativa no manejo estratégico do tratamento axilar de pacientes com axila previamente comprometida.

7 CONCLUSÕES

1 - A taxa de identificação do linfonodo marcado com suspensão de carvão a 4% foi maior que a do linfonodo sentinela corado pelo azul patente.

2 - A identificação do linfonodo marcado com suspensão de carvão a 4% apresentou uma acurácia maior quando comparado ao linfonodo sentinela corado pela azul patente

3 - Não houve diferenças clínico patológicas entre os linfonodos que não coincidiram o carvão e o azul patente.

4 - O uso combinado das duas técnicas é melhor que o uso isolado de cada uma delas.

REFERÊNCIAS

- ALVARADO, R. et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 19, n. 10, p. 3177–3184, 2012.
- ANDREIS, D. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. **Breast**, Edinburgh, v. 29, p. 55–61, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428471>>. Acesso em: 16 nov. 2016.
- BARRIO, A. V. et al. How often is treatment effect identified in axillary nodes with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy? **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 23, n. 11, p. 3475–3480, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5463-1>>. Acesso em: 12 dez. 2016.
- BOILEAU, J-F. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 3, p. 258–264, 2014. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.55.7827>>. Acesso em: 16 ago. 2015.
- BOUGHEY, J. C. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. **JAMA**, Chicago, v. 310, n. 14, p. 1455, 2013. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.278932>>. Acesso em: 26 set. 2015.
- BOUGHEY, J. C. et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 30, p. 3386-3393, 2015.
- BOUGHEY, J. C. et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 20, p. S8–S9, 2013.
- BOUGHEY, J. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071. Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 310, n. 14, p. 1455–1461, 2014.
- BRADY, E. W. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Breast Journal**, Cambridge, v. 8, n. 1075–122X (Print) LA–eng PT–Journal Article SB–IM, p. 97–100, 2002.
- CANAVESE, G. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive

axillary nodes. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 37, n. 8, p. 688–694, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.05.012>>. Acesso em: 18 ago.2015.

CARRERA, D. et al. Validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama N1-2 con respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Estudio multicéntrico en la provincia de Tarragona. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, Barcelona, v. 35, n. 4, p. 221–225, 2016. SEMNIM. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2015.12.007>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

CAUDLE, A. S. et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v.34, n. 10, p. 1072-1078, 2016. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.64.0094>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

CAUDLE, A. S. et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer. **JAMA Surgery**, Chicago, v. 150, n. 2, p. 137, 2015. Disponível em: <<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2014.1086>>. Acesso em: 16 dez. 2015.

CHOY, N. et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 22, n. 2, p. 377-382, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-4034-6>> <<http://link.springer.com/content/pdf/10.1245%2Fs10434-014-4034-6.pdf>>. Acesso em: 16 dez. 2015.

VAN DEURZEN, C. H. M. et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 45, n. 18, p. 3124–3130, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.001>>. Acesso em: 16 ago. 2015.

DIEGO, E. J. et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pre-treatment positive axillary lymph nodes. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v.23, n. 5, p. 1549-1553, 2015.

DONKER, M. et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 261, n.20, p. 378-382, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743607>>. Acesso em: 12 nov. 2015.

ECANOW, J. S. et al. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. **Radiographics**, Easton, v. 33, n. 6, p. 1589–612, 2013. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108553>>. Acesso em: 16 dez. 2015.

ENOKIDO, K. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with an initial diagnosis of cytology-proven lymph node-positive breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, v.16, n. 4 p. 299-304, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820916300295>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

FISHER, B. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 312, n. 11, p. 665–73, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883167>>. Acesso em: 28 jul. 2015.

GALIMBERTI, V. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 42, n. 3, p. 361-368, 2011, 2016.

GIULIANO, A. E. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection. **JAMA**, Chicago, v. 305, n. 6, p. 569–575, 2011.

GIULIANO, A. E. et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 18, n. 13, p. 2553–2559, 2000.

HALSTED, W. S. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 46, n. 1, p. 1–19, 1907.

HEADON, H. et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary clearance following neoadjuvant chemotherapy in women with node positive breast cancer at diagnosis? A meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 42, n. 5, p. S47, 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074879831600278X>>. Acesso em: 24 out. 2016.

VAN DER HEIDEN-VAN DER LOO, M. et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 51, n. 8, p. 915–921, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804915002610>>. Acesso em: 16 dez. 2015.

HOUSSAMI, N. et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 254, n. 2, p. 243–51, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597359>>. Acesso em: 23 set. 2015.

JAIN, A. et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes

in the staging of breast cancer. **Annals of surgical oncology**, New York, v. 15, n. 2, p. 462–71, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985188>>. Acesso em: 23 set. 2015.

JULIAN, T. B. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Oncology**, Basel, v. 182, p. 407–410, 2001.

KIM, J. Y. et al. Breast cancer sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. **Journal of Breast Cancer**, v. 18, n. 1, p. 22–28, 2015.

KING, T. A.; MORROW, M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, p. 1–9, 2015. Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrclinonc.2015.63>>. Acesso em: 23 set. 2015.

KUEHN, T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. **The Lancet Oncology**, London, v. 14, n. 7, p. 609–618, 2013. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)>. Acesso em: 23 set. 2015.

KUERER, H. M. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. **Breast Diseases**, Chicago, v. 19, n. 2, p. 152, 2008.

LEE, S. et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, London, v. 102, n. 3, p. 283–288, 2007.

LYMAN, G. H.; HUTCHINSON, F. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 3, p. 232–234, 2015.

MAMOUNAS, E. P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 23, n. 12, p. 2694–2702, 2005.

MAUTNER, S. K. III, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : Does axillary ultrasound improve performance ? , **Journal of Clinical Oncology**, New York v. 33, n. 30, p. 3375-3378, 2015.

NASON, K. S. et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 89, n. 11, p. 2187–94, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147588>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

VAN NIJNATTEN, T. J. A. et al. The diagnostic performance of sentinel lymph node

biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, New York, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798315006459>>. Acesso em: 23 nov. 2015.

PARK, S. et al. Feasibility and prognostic effect of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytology-proven, node-positive breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495997>>. Acesso em: 13 set. 2016.

PESSOA, E. C. et al. Punção aspirativa de linfonodo axilar guiada pela ultrassonografia é eficaz como método de predição de acometimento linfonodal em pacientes com câncer de mama? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 118–123, 2014. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84898912831&partnerID=tZOtx3y1>>. Acesso em: 23 ago. 2015.

PLECHA, D. et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. **Annals of Surgical Oncology**, New York, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1245/s10434-015-4527-y>>. Acesso em: 13 dez. 2015.

ROSE, A. et al. Carbon localisation of impalpable breast lesions. **Breast**, Edinburgh, v. 12, n. 4, p. 264–269, 2003.

RUBIO, I. T. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 42, n. 3, p. 326–332, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.018>>. Acesso em: 23 out. 2016.

SHEN, J. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. **Cancer**, New York, v. 109, n. 7, p. 1255–1263, 2007.

SVANE, G. A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. **Acta radiologica: diagnosis**, Stockholm, v. 24, n. 2, p. 145–51, 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6353873>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

THOMAS, S. et al. Evaluation of sentinel node biopsy in locally advanced breast cancer patients who become clinically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2011, p. 870263, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3262565&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 23 set. 2015.

VERONESI, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 305, n. 1, p. 6–11, 1981. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7015141>>. Acesso em: 31 ago 2015.

YAGATA, H. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, v. 13, n. 6, p. 471–477, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.08.014>>. Acesso em: 23 set. 2015.

APÊNDICE 1 – FICHA INDIVIDUAL DE AVALIAÇÃO

FICHA INDIVIDUAL DE REGISTRO – PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
INCLUÍDAS NA PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA MARCADO COM
CARVÃO ATIVADO A 4%

NOME: _____ REGISTRO _____

IDADE: _____

MENOPAUSA: () SIM () NÃO

TIPO HISTOLÓGICO: _____

GRAU HISTOLÓGICO: () I () II () III

INVASÃO LINFOVASCULAR: () SIM () NÃO

RECEPTOR DE ESTROGÊNIO: () POSITIVO () NEGATIVO

RECEPTOR DE PROGESTERONA: () POSITIVO () NEGATIVO

KI67: _____%

HER2/C-ERB2: () 0 OU +/3 () ++/3 ()
+++ /3

ESTÁDIO CLÍNICO: T_____ N_____ M_____

ACHADO ULTRASSONOGRÁFICO DO LINFONODO: () SUSPEITO
() NORMAL

PAAF DO LINFONODO: () SIM () NÃO

LINFONODO POSITIVO NA PAAF: () SIM () NÃO

ACHADOS CIRÚRGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS:

LINFONODO SOMENTE MARCADO COM CARVÃO: () SIM ()
NÃO

NÚMERO DE LINFONODOS: _____

ANATOMOPATOLÓGICO DO LINFONODO COM CARVÃO:

() PRESENÇA DE METÁSTASES

() AUSÊNCIA DE METÁSTASES

LINFONODO MARCADO COM CARVÃO E AZUL (SENTINELA) () SIM ()
NÃO

NÚMERO DE LINFONODOS: _____

ANATOMOPATOLÓGICO DO LINFONODO COM CARVÃO E AZUL:

() PRESENÇA DE METÁSTASES

() AUSÊNCIA DE METÁSTASES

LINFONODO MARCADO SOMENTE COM AZUL (SENTINELA) () SIM ()
NÃO

NÚMERO DE LINFONODOS: _____

ANATOMOPATOLÓGICO DO LINFONODO COM AZUL (SENTINELA):

() PRESENÇA DE METÁSTASES

() AUSÊNCIA DE METÁSTASES

ESVAZIAMENTO AXILAR: () SIM () NÃO

NÚMERO DE LINFONODOS: _____

ANATOMOPATOLÓGICO DOS LINFONODOS:

() PRESENÇA DE METÁSTASES

NÚMERO DE LINFONODOS METASTÁTICOS: _____

() AUSÊNCIA DE METÁSTASES

APÊNDICE 2 – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, professor Vinicius Milani Budel, aluno de pós-graduação Cleverton César Spautz, e aluno da pós graduação Lucas R. Budel da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a Senhora , portadora de câncer de mama a participar de um estudo intitulado: Identificação do linfonodo previamente marcado com carvão ativado a 4% em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

a) O objetivo desta pesquisa é desenvolver uma técnica cirúrgica para o tratamento do câncer de mama que reduza os danos causados pela retirada dos linfonodos (ínguas) da axila.

b) Caso você participe da pesquisa, será necessário a injeção de carvão ativado a 4% (um material já utilizado para fazer marcação dos nódulos da mama) no linfonodo (íngua) no momento da sua biópsia.

c) Para tanto, você deverá comparecer no ambulatório de mastologia do Hospital de Clínicas ou no Centro da Mama do Hospital de Clínicas na rua General Carneiro, 184 em horário previamente agendado para realizar a biópsia juntamente com a marcação o que levará aproximadamente 30 minutos.

d) É possível que a senhora experimente algum desconforto, principalmente relacionado a dor no momento da realização da biópsia e injeção do marcador

e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ocorrer, tais como dor no local da injeção.

f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são o desenvolvimento e validação de técnica cirúrgica que traga menor dano as pacientes com câncer de mama. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

g) Os pesquisadores Vinicius Milani Budel,, Cleverton César Spautz e Lucas Budel, responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Rua General Carneiro 184

no telefone 33601800 ramais 6318, 1894 e 1865, no horário das 08 as 18 horas para esclarecer eventuais dúvidas que a senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

h) A senhora também, se desejar, poderá optar por tratamento alternativo ao que está sendo proposto. Este tratamento consiste em realizar a punção (biópsia) do linfonodo sem a marcação com carvão ativado a 4%.

i) A sua participação neste estudo é voluntária e se a senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e tratamento está garantido e não será interrompido caso a senhora desista de participar.

j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. (integrantes da pesquisa). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade

k) O material obtido será utilizado unicamente para essa pesquisa e será arquivado no Setor de patologia.

l) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (realização da biópsia e marcação com o carvão) não são de sua responsabilidade e a senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação

m) A senhora terá a garantia de que problemas como desconforto e dor decorrentes da biópsia serão tratados no setor de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas

n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

o) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259.

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos, benefícios e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento. Fui informada que serei atendida sem custos para mim se eu apresentar algum dos problemas relacionados no item(m).

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

Professor Vinicius Milani Budel – Orientador

Cleverton César Spautz – Pesquisador

Lucas Budel – Participante

Assinatura da paciente

Assinatura do Pesquisador Responsável

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR | CEP/SD

Rua Padre Camargo, 280 | 2o andar | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br - telefone (041) 3360-7259

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Thiago Astorga Martins, Vinicius Milani Budel, Cleverton Cesar Spautz, Maria Helena Louveira, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você a participar de um estudo intitulado “**Correlação citológica e ultrassonográfica de pacientes com micrometástases**”. Este estudo tem importância para uma melhor avaliação das pacientes com câncer de mama.

O objetivo desta pesquisa é comparar as características do exame ecográfico e do material da punção do linfonodo axilar com o resultado anátomo-patológico.

Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar ecografia mamária, acompanhada de uma punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos axilares e **marcação com carvão**. As pacientes com indicação de cirurgia conservadora terão o material obtido pelo procedimento cirúrgico analisado pelo mesmo serviço de patologia.

Para tanto você deverá comparecer no Ambulatório de Mastologia do Hospital de Clínicas para realizar as consultas médicas de acompanhamento e o exame de ecografia mamária enquanto durar o seguimento ambulatorial.

É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado à realização do exame ecográfico, da punção axilar e marcação com carvão. O presente estudo apresenta riscos inerentes à realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e **marcação com carvão**, que consistem em dor no local da punção, hematoma local ou sangramento no local da punção.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: permitir uma melhor avaliação e posterior tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Thiago Astorga Martins, Vinicius Milani Budel e Cleverton Cesar Spautz, Maria Helena Louveira, responsáveis por este estudo poderão ser contatados no próprio serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-

lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. O endereço para contato com o pesquisador é rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória, Curitiba- Pr, ou no telefone (41) 3360-1800, ramal 6161 – Departamento de Tocoginecologia, no horário de segunda-feira a sexta-feira, das 08 às 16horas.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - CEP. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito de forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) são de responsabilidade do pesquisador, e a sua participação no estudo não implicará em nenhum custo.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

APÊNDICE 3 – BANCO DE DADOS

Nome	Idade	Menopausa	Tipo Histo	Grau Hist	ILV	RE	RP	KI67
1	52	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	10%
2	30	Não	Ductal	2	Sim	Negativo	Negativo	50%
3	60	Sim	Micropapilar	3	Sim	Positivo	Positivo	60%
4	49	Não	Ductal	1	Não	Positivo	Positivo	30%
5	33	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	80%
6	79	Sim	Ductal	1	Sim	Positivo	Negativo	40%
7	55	Sim	Ductal	2	Sim	Negativo	Negativo	50%
8	46	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	40%
9	47	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	40%
10	47	Sim	Lobular	2	Sim	Positivo	Positivo	60%
11	47	Sim	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	10%
12	45	Não	Ductal	1	Não	Negativo	Negativo	5%
13	34	Não	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	75%
14	55	Sim	Ducto-lobular	2	Não	Positivo	Positivo	40%
15	65	Sim	Ductal	2	Sim	Positivo	Negativo	40%
16	36	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	20%
17	46	Não	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	90%
18	46	Não	Ductal	2	Não	Negativo	Negativo	18%
19	50	Não	Ductal	2	Sim	Negativo	Negativo	65%
20	41	Não	Ductal	3	Não	Negativo	Negativo	80%
21	42	Não	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	70%
22	70	Sim	Lobular	2	Sim	Positivo	Positivo	10%
23	42	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	23%
24	54	Sim	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	30%
25	51	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	45%
26	31	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	28%
27	64	Sim	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	10%
28	59	Sim	Micropapilar	2	Sim	Positivo	Negativo	55%
29	54	Sim	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	40%
30	38	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	35%
31	47	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	20%
32	34	Não	Ductal	2	Sim	Negativo	Positivo	70%
33	78	Sim	Mucinoso	2	Não	Positivo	Positivo	20%
34	48	Não	Ductal	3	Não	Negativo	Negativo	26%
35	34	Não	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	60%
36	61	Não	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	60%
37	59	Sim	Ductal	2	Sim	Positivo	Negativo	20%
38	48	Não	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	30%
39	47	Não	Ductal	3	Não	Positivo	Positivo	75%
40	46	Sim	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	45%
41	49	Não	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	45%
42	32	Não	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	95%
43	47	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	10%
44	33	Não	Ductal	3	Não	Negativo	Negativo	75%
45	78	Sim	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	65%
46	61	Sim	Ductal	3	Não	Positivo	Positivo	35%
47	46	Não	Ductal	1	Não	Positivo	Positivo	50%
48	51	Sim	Mucinoso	2	Não	Positivo	Positivo	70%
49	71	Sim	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	75%

50	47	Não	Ducto-lobular	2	Sim	Positivo	Positivo	70%
51	42	Não	Ductal	3	Sim	Positivo	Negativo	60%
52	50	Sim	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	20%
53	34	Não	Ducto-lobular	3	Sim	Positivo	Positivo	80%
54	41	Não	Mucinoso	3	Sim	Negativo	Negativo	80%
55	33	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	18%
56	53	Sim	Lobular	1	Não	Positivo	Positivo	15%
57	58	Sim	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	30%
58	55	Sim	Medular	3	Sim	Negativo	Negativo	90%
59	57	Sim	Ductal	3	Sim	Negativo	Negativo	90%
60	61	Sim	Ducto-lobular	3	Sim	Positivo	Positivo	40%
61	48	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	60%
62	75	Sim	Ductal	3	Sim	Positivo	Positivo	50%
63	34	Não	Ductal	1	Não	Positivo	Negativo	98%
64	38	Não	Ductal	2	Sim	Positivo	Negativo	80%
65	48	Não	Ductal	2	Não	Positivo	Positivo	20%
66	52	Sim	Ductal	2	Sim	Positivo	Positivo	25%

HER2	FISH	T	N	M	Linfonodo suspeito na USG	Feito PAAF	PAAF positivo
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Não
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		3	1	0	Sim	Sim	Não
2+	Negativo	3	1	0	Sim	Sim	Não
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Não
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Não
3+		3	2	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Não
0		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	2	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Não
0		2	3	0	Sim	Sim	Sim
0		3	2	0	Sim	Sim	Sim
2+	Positivo	2	2	0	Sim	Sim	Sim
1+		2	1	0	Sim	Sim	Não
0		2	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Positivo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Não
2+	Negativo	3	2	0	Sim	Sim	Sim
1+		4	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Positivo	3	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Não
0		4	1	0	Sim	Sim	Sim
1+		4	2	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	3	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	2	2	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	0	0	Não	Sim	Não
2+	Negativo	3	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	3	1	0	Sim	Sim	Sim
0		2	2	0	Sim	Sim	Sim
1+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	3	2	0	Sim	Sim	Não
0		4	2	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		3	2	0	Sim	Sim	Sim
3+		3	1	0	Sim	Sim	Não

2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		4	2	0	Sim	Sim	Sim
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	1	2	0	Sim	Sim	Não
3+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
3+		1	1	0	Sim	Sim	Não
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		4	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
1+		2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	2	0	Sim	Sim	Não
2+	Positivo	2	1	0	Sim	Sim	Sim
0		3	1	0	Sim	Sim	Sim
0		2	1	0	Sim	Sim	Não
3+		2	1	0	Sim	Sim	Não
2+	Negativo	2	1	0	Sim	Sim	Não

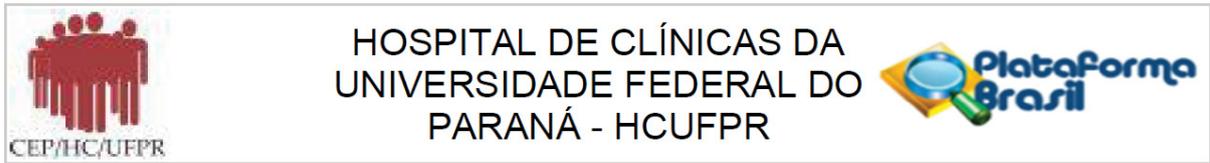
LN com carvão	LN com azul	LN azul e carvão	AP LN com carvão	AP LN com azul
0	2	0		Negativo
0	0	1		
0	0	3		
0	0	1		
1	1	0	Negativo	Negativo
0	2	4		Negativo
0	0	2		
0	0	2		
0	0	2		
1	0	0	Positivo	
1	0	0	Negativo	
0	0	2		
1	0	0	Positivo	
0	2	1		Negativo
0	2	1		Positivo
1	3	0	Negativo	Positivo
0	0	1		
0	2	1		Negativo
1	1	0	Negativo	Negativo
0	1	1		Negativo
0	1	1		Positivo
0	0	1		
0	6	1		Negativo
0	2	2		Negativo
0	0	1		
1	1	0	Negativo	Positivo
0	0	2		
1	2	0	Positivo	Positivo
1	0	0	Positivo	
1	0	1	Positivo	
1	1	1	Negativo	Negativo
1	0	0	Negativo	
1	0	1	Negativo	
1	1	0	Positivo	Positivo
1	0	1	Positivo	
1	0	0	Positivo	
0	1	1		Positivo
1	0	1	Negativo	
0	0	1		
1	0	0	Negativo	
1	1	0	Negativo	Negativo
0	3	1		Negativo
0	1	1		Negativo
0	0	2		
0	0	1		
1	1	0	Negativo	Negativo
0	2	1		Negativo

2	3	0	Positivo	Positivo
0	0	1		
2	1	0	Negativo	Negativo
1	1	0	Negativo	Negativo
0	0	1		
0	0	1		
0	0	1		
1	1	0	Negativo	Negativo
0	0	2		
0	0	2		
0	0	2		
3	0	0	Positivo	
0	0	1		
1	1	0	Negativo	Negativo
0	1	0		Negativo
0	0	1		
0	0	2		

AP linfonodo com carvão e azul	EA	Número total de LN	Número LN pos	Químio neo
				AC-T
Negativo	Não			AC-T
Negativo	Sim	11	0	AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Não			AC-T
Negativo				AC-T
Negativo				AC-T
Negativo	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Sim	23	15	AC-T
	Sim	10	0	AC-T
Positivo	Não			AC-T
	Sim	14	8	AC-T
Negativo	Sim	24	0	AC-T
Positivo	Sim	16	3	AC-T
	Sim	11	3	AC-T
Negativo	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Não			AC-T
Negativo				AC-T
Negativo	Sim	14	2	AC-T
Positivo	Sim	15	12	AC-T
Negativo	Não			AC-T
Positivo	Sim	17	2	AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Sim	17	4	AC-T
Negativo				AC-T
	Sim	12	3	AC-T
	Sim	21	2	AC-T
Positivo	Sim	9	4	AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Sim	12	0	AC-T
Negativo	Sim	10	0	AC-T
	Sim	11	3	AC-T
Positivo	Sim	10	5	AC-T
	Sim	14	1	AC-T
Positivo	Sim	11	11	AC-T
Positivo	Sim	19	1	AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Não			AC-T
	Sim	14	0	AC-T
Negativo	Não			AC-T
Positivo	Sim	15	3	AC-T
Negativo	Não			AC-T
Negativo	Sim	15	0	AC-T
	Sim	15	0	AC-T
Negativo	Sim	11	0	AC-T
Positivo	Sim	15	3	AC-T
	Sim	19	1	AC-T

	Sim	9	7	AC-T
Negativo	Sim	16	0	AC-T
	Sim	16	0	AC-T
	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
Positivo	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
Positivo	Sim	13	2	AC-T
Positivo	Sim	17	2	AC-T
	Sim	15	12	AC-T
Positivo	Não			AC-T
	Sim	12	0	AC-T
	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T
Negativo	Não			AC-T

ANEXO 1 – CARTAS DE APROVAÇÃO DO CEP 1



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO CITOLÓGICA E ULTRASSONOGRÁFICA DE PACIENTES COM MICROMETÁSTASES

Pesquisador: THIAGO ASTORGA MARTINS

Versão: 3

CAAE: 15794213.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 059704/2013

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto CORRELAÇÃO CITOLÓGICA E ULTRASSONOGRÁFICA DE PACIENTES COM MICROMETÁSTASES que tem como pesquisador responsável THIAGO ASTORGA MARTINS, foi recebido para análise ética no CEP Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR em 14/08/2013 às 10:08.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação do linfonodo previamente marcado com carvão ativado a 4% em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante

Pesquisador: Vinicius Milani Budel

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51030415.7.0000.0096

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.606.984

Apresentação do Projeto:

O estudo será transversal, em pacientes dos ambulatórios de mastologia do Hospital de Clínicas – UFPR, em tratamento para câncer mamário, que serão avaliadas pelo setor de radiologia por meio de uma ultrassonografia mamaria e axilar. Os linfonodos identificados como suspeitos serão submetidos a biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) e, no mesmo procedimento a injeção de carvão ativado a 4% para marcação destes linfonodos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a taxa de falso negativo do linfonodo sentinela em pacientes com axila positiva ao PAAF marcadas com carvão e submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Devidamente esclarecidos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

estudo relevante já que o grande desafio na cirurgia axilar do câncer de mama é diminuir a taxa de falso negativo do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

termos de apresentação obrigatória adequados

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

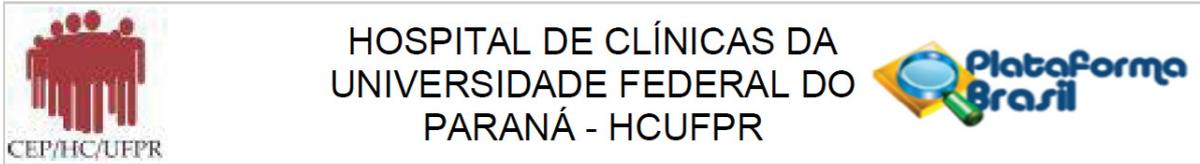
CEP: 80.060-900

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.606.984

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não Há

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional No 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.