

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCAS ROSKAMP BUDEL

ANÁLISE DA DISSECÇÃO AXILAR SELETIVA EM PACIENTES
SUBMETIDAS A TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE NO TRATAMENTO
CÂNCER DE MAMA

CURITIBA

2022

LUCAS ROSKAMP BUDEL

ANÁLISE DA DISSECÇÃO AXILAR SELETIVA EM PACIENTES
SUBMETIDAS A TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE NO TRATAMENTO
CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel

CURITIBA

2022

B927 Budel, Lucas Roskamp
Análise da disseção axilar seletiva em pacientes submetidas a terapia sistêmica neoadjuvante no tratamento câncer de mama [recurso eletrônico] / Lucas Roskamp Budel. - Curitiba, 2022.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel.

1. Neoplasias da mama. 2. Terapia neoadjuvante. 3. Biópsia de linfonodo sentinela. 4. Linfonodos – axila. 5. Dissecação. 6. Excisão de linfonodo. I. Budel, Vinicius Milani. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WH 700

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA E
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LUCAS ROSKAMP BUDEL** intitulada: **Análise da dissecação axilar seletiva em pacientes submetidas a terapia sistêmica neoadjuvante no tratamento de câncer de mama**, sob orientação do Prof. Dr. VINICIUS MILANI BUDEL, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Novembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
14/12/2022 11:56:28.0
VINICIUS MILANI BUDEL
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
14/12/2022 12:21:05.0
RUFFO DE FREITAS JUNIOR
Avaliador Externo (52001016)

Assinatura Eletrônica
01/12/2022 09:50:37.0
PLINIO GASPERIN JUNIOR
Avaliador Externo (DEPTO DE TOCGINECOLOGIA)

Assinatura Eletrônica
29/11/2022 16:24:15.0
JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

RUA GENERAL CARNEIRO, 181 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-900 - Tel: (41) 3525-6855 - E-mail: pgtoco@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 238972

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 238972

Dedico essa dissertação a quem sempre foi meu exemplo máximo de superação. Depois do caminho, cheguei aqui me espelhando em meu professor, meu pai. Se eu não desisti em meio às dificuldades foi para honrar a oportunidade provida por você. Da base ao refinamento, muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao departamento de Tocoginecologia e ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia por terem cedido espaço para coleta de dados e me instruído na produção desta dissertação.

A meus colegas Cleverton César Spautz e Alessandra Amatuzzi Cordeiro Fornazari, médicos mastologistas, agradeço por me autorizarem e gentilmente oferecerem ajuda na coleta de dados.

À doutora Maria Helena Louveira, médica radiologista, por prontamente aceitar o projeto e fazer as marcações pré terapia sistêmica neoadjuvante, etapa fundamental na pesquisa. Agradeço a leitura dos exames e orientação indireta.

À doutora Teresa Cristina Santos Cavalcanti, médica patologista, por fazer e coordenar os exames de congelação essenciais na decisão intraoperatória. Agradeço a leitura das lâminas e orientação indireta.

À professora Márcia Olandoski agradeço pela agilidade e qualidade na análise estatística.

Agradeço meus amigos Danilo Martins Rahal e Leonardo Paese Nissen pela orientação informal.

Agradeço minha família Roskamp Budel pela guarida e transferência de conhecimento contínua.

Agradeço minha esposa Ileana Borsato Bini Budel pela ternura nos momentos de angústia.

EPÍGRAFE

O conhecimento nos faz responsáveis.
A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que
ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê. (Arthur
Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: A utilização da marcação axilar pré terapia sistêmica neoadjuvante (TSN) é um campo de controvérsias em pacientes com linfonodos (LN) comprometidos. Vários métodos foram testados levando a redução da taxa de falso negativo em comparação com o linfonodo sentinela, acrescentando precisão. O objetivo deste estudo é avaliar os desfechos oncológicos em pacientes submetidas a dissecação axilar seletiva com marcação pré TSN com carvão a 4%, o objetivo secundário é avaliar as associações entre linfonodo sentinela (LS) e linfonodo marcado pré TSN. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo em pacientes com câncer de mama cT1-T4, cN1-N2 que foram submetidas à análise de LNs suspeitos e marcação concomitante com carvão a 4%. Após TSN, os LNs marcados foram identificados e ressecados associado a biópsia do LS. Os desfechos oncológicos apontados foram sobrevida global (SG), sobrevida específica (SE), sobrevida livre de doença a distância (SLDD), recorrência axilar (RA) e recorrência local (RL). **Resultados:** Foram incluídas na análise 176 pacientes operadas entre julho de 2014 a janeiro de 2019. O LS e o linfonodo marcado com carvão (LMC) foram coincidentes em 93/176 (52,8%), não foram coincidentes em 44/176 (25%) e um dos métodos não foi identificado em 39/176 (22,1%). Ao condensarmos os linfonodos não encontrados com os linfonodos positivos a concordância da amostra é de 148/176 (81,4%) [Kappa = 0,67 (IC95%: 0,56 – 0,78)]. Com um seguimento médio de 49 meses, 168 pacientes foram incluídos na análise dos desfechos oncológicos. Foram observados 5/168 (2,9%) RAs. Houve associação significativa entre esvaziamento axilar e recorrência axilar (0 contra 6% p = 0,012). A SG para os estadios clínicos 2B, 3A e 3B foram 97, 88 e 87,5% respectivamente. **Conclusões:** Os desfechos oncológicos são compatíveis com as curvas de sobrevida da *American Joint Committee on Cancer* 8ª edição e, desta forma, uma ferramenta segura para poupamos mulheres do esvaziamento axilar quando houver resposta axilar completa a terapia. A taxa de concordância entre o LMC com o LS foi moderada quando levamos em consideração a falha de algum método constatando a necessidade de um método suplementar ao LS neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Câncer de mama, tratamento neoadjuvante, biópsia do linfonodo sentinela, dissecação axilar seletiva, cirurgia axilar

ABSTRACT

Background: The use of axillary marking before neoadjuvant systemic therapy (NST) is a controversial field in patients with positive lymph nodes (LN). Several methods have been tested leading to reduced false negative rate compared to sentinel lymph node, adding accuracy. The aim of this study is to evaluate the oncological outcomes in patients undergoing targeted axillary dissection with pre-NST marked with 4% carbon, the secondary objective is to evaluate the associations between sentinel lymph node and pre-NST marked lymph node.

Methods: A prospective study was performed in patients with cT1-T4, cN1-N2 breast cancer who underwent analysis of suspected LNs and concomitant marking with 4% carbon. After NST, marked LNs were identified and resected associated with sentinel lymph node biopsy. The oncological outcomes indicated were overall survival (OS), specific survival (SE), distant disease-free survival (DFS), axillary recurrence (AR) and local recurrence (LR).

Results: A total of 176 patients operated between July 2014 and January 2019 were included in the analysis. Sentinel lymph node and carbon-marked lymph node were coincident in 93/176 (52.8%), were not coincident in 44/176 (25%) and one of the methods was not identified in 39/176 (22.1%) cases. When condensing lymph nodes not found with positive lymph nodes, the sample agreement is 148/176 (81.4%) [Kappa = 0.67 (95%CI: 0.56 – 0.78)]. With a mean follow-up of 49 months, 168 patients were included in the analysis of oncologic outcomes. 5/168 (2.9%) AR were observed. There was a significant association between axillary dissection and axillary recurrence (0 vs. 6% $p = 0.012$). OS for clinical stages 2B, 3A, and 3B were 97, 88, and 87.5%, respectively.

Conclusions: The oncological outcomes are compatible with the survival curves of the American Joint Committee on Cancer 8th edition and, therefore, a safe tool to spare women from axillary dissection when there is a complete axillary response to therapy. The concordance rate between the marked lymph node and the sentinel lymph node was moderate when we took into account the failure of some method, noting the need for a supplementary method to the sentinel lymph node in this group of patients.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant treatment, sentinel node biopsy, targeted axillary dissection, axillary surgery

LISTA DE GRÁFICOS

FIGURA 1: punção ganglionar para marcação com carvão 4%	39
FIGURA 2: carvão vegetal à 4%, ilustração de material inerte.	40
FIGURA 3: linfonodo marcado com carvão no intraoperatório.....	41

GRÁFICO 1: Mortalidade do câncer de mama no Brasil distribuídos por região.	22
GRÁFICO 2: Recidiva axilar ao longo do tempo de acordo com preservação ou esvaziamento axilar.....	48
GRÁFICO 3: Recidiva a distância ao longo do tempo de acordo com preservação ou esvaziamento axilar.....	50
GRÁFICO 4: Recidiva a distância ao longo do tempo de acordo com status do LS.....	50
GRÁFICO 5: Sobrevida global ao longo do tempo de acordo com o estadiamento clínico.....	52
GRÁFICO 6: Sobrevida específica ao longo do tempo de acordo com o estadiamento clínico.....	52

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Comparação de métodos de localização axilar	35
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Taxas de falso negativo na biópsia de linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em cN + convertida em cN -	29
TABELA 2 - Distribuição de características clínicas e patológicas.	43
TABELA 3: Taxa de identificação dos linfonodo através dos método aplicado.	44
TABELA 4: Frequência e percentuais dos resultados anatomopatológicos e métodos de identificação do linfonodo considerando linfonodo não encontrado como positivo.....	45
TABELA 5: Frequência e percentuais dos resultados anatomopatológicos e métodos de identificação do linfonodo.	45
TABELA 6: Ocorrência dos desfechos oncológicos e medidas de tendências centrais de tempo.....	46
TABELA 7: Destribuição de desfechos oncológicos e percentuais.....	46
TABELA 8: recidiva local entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos	47
TABELA 9: recidiva axilar entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos	48
TABELA 10: recidiva a distância entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos.....	49
TABELA 11: Óbito entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos	51

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 JUSTIFICATIVA	20
1.2 OBJETIVOS	21
1.2.1 Objetivo primário	21
1.2.2 Objetivos específicos	21
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 EPIDEMIOLOGIA	22
2.2 ACOMETIMENTO LINFONODAL	23
2.3 MARCOS HISTÓRICOS NA CIRURGIA AXILAR PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	24
2.4 O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	25
2.5 USO DO LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	26
2.6 USO DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM AXILA POSITIVA PRÉ TRATAMENTO NEOADJUVANTE	27
2.7 DISSECÇÃO AXILAR SELETIVA	29
2.8 USO DO CARVÃO NA CIRURGIA MAMÁRIA	33
2.9 USO DO CARVÃO NA CIRURGIA AXILAR	34
2.10 DESFECHOS ONCOLÓGICOS	36
3. METODOLOGIA	38
3.1. DESENHO DO ESTUDO	38
3.2 DADOS DO PRONTUÁRIO E SEGUIMENTO	38
3.3 MARCAÇÃO GANGLIONAR E CIRURGIA	38
3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	41
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA E COLETA DE DADOS	42
4. RESULTADOS	43
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS	43
4.2 LINFONODOS	44
4.3 DESFECHOS ONCOLÓGICOS	45
4.3.1 Recidiva Local	47
4.3.2 Recidiva axilar	47
4.3.3 Sobrevida livre de doença a distância	49

4.3.4 Sobrevida global e específica	51
5. DISCUSSÃO	53
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXO 1 – TCLE	63
ANEXO 2 – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	65
ANEXO 3 – PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP	66

1. INTRODUÇÃO

A avaliação da axila antes da terapia sistêmica neoadjuvante (TSN) é uma prática comum para o correto estadiamento do câncer de mama. O uso da ultrassonografia com biópsia de um linfonodo suspeito levou a uma melhora da sensibilidade e especificidade quando comparado ao exame clínico isolado (ITANI; WHITMAN, 2012; JAIN et al., 2008). Contudo, no momento da cirurgia, ainda há dúvidas que limitam o uso do linfonodo sentinela (LS) convencional devido a sua baixa taxa de identificação e elevado falso negativo (ANDREIS et al., 2016; MAMOUNAS et al., 2005; VAN DEURZEN et al., 2009).

O uso das técnicas do azul patente e radiofármaco em conjunto (BOUGHEY et al., 2013), bem como a utilização de imuno-histoquímica na avaliação do LS (BOILEAU et al., 2015), permitiram uma maior taxa de identificação e uma redução dos índices de falsos negativos. A utilização de marcadores dos linfonodos no momento em que são biopsiados proporcionou um aperfeiçoamento da técnica, pois leva a identificação prévia do linfonodo comprovadamente positivo antes da quimioterapia (CARRERA et al., 2016; PLECHA et al., 2015). Com a técnica de marcação pré-TSN, seja através do clipe metálico (CAUDLE et al., 2015), uso de semente de I125 (DONKER et al., 2015) ou a utilização de corante a base de carvão (CHOY et al., 2015), alcançou-se uma maior taxa de identificação e uma aceitável taxa de falso negativo, o que leva a uma grande redução da morbidade para as pacientes porque permite que aquelas que apresentavam axila positiva antes da TSN e atingiram resposta patológica completa, possam evitar em até 40% das situações (BOUGHEY et al., 2013) a remoção das vias de drenagem linfáticas das axilas. Contudo a complexidade de equipamentos, o tempo necessário e o custo total destes métodos tornam estes procedimentos restritos a poucas instituições.

A prática de marcar tecidos em partes moles com carvão é relatado pela primeira vez em 1983 para localização de lesões não palpáveis das mamas (SVANE, 1983). Esta técnica envolve a colocação de solução inerte de carvão, que mancha o tecido peritumoral de preto o qual não se difunde nos tecidos circundantes permitindo que o cirurgião possa distinguir a lesão dos tecidos

normais, dias ou semanas após a marcação. A inserção do carvão é de baixo custo e é feito imediatamente após a biópsia adicionando apenas 5 minutos a mais ao procedimento (FUSCO et al., 2014).

A suspensão de carvão a 4% de solução salina é utilizada para marcação de lesões suspeitas não palpáveis, bem como a marcação dos limites tumorais no câncer de mama previamente submetidos a quimioterapia neoadjuvante (CAVALCANTI et al., 2012; ROSE et al., 2003; SVANE, 1983).

A suspensão de carvão é usada em algumas partes do mundo (CANAVESE et al., 1995; CAVALCANTI et al., 2012), mas não foi amplamente divulgada. Sua eficácia na dissecação axilar seletiva nunca foi comparada com o clipe metálico ou a semente de Iodo₁₂₅, devido a dificuldade técnica destes outros métodos, tais como a obrigatoriedade de uma nova marcação guiada por ultrassonografia ou mamografia para identificação do clipe metálico, a dificuldade de acesso a semente de Iodo⁽¹²⁵⁾ bem como ao custo elevado destes.

No presente estudo em todas as pacientes foi utilizado suspensão de carvão a 4% por tratar-se de método do mais baixo custo e fácil execução para marcação dos linfonodos axilares.

1.1 JUSTIFICATIVA

A dissecação axilar seletiva já é praticada amplamente e, por meio da pesquisa dos desfechos a longo prazo, é possível comprovar sua segurança, implementando uma técnica eficaz e de baixo custo.

Através desse método é possível poupar pacientes com câncer de mama localmente avançado da linfadenectomia axilar, procedimento que trás limitações funcionais e morbidades.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo primário

O objetivo principal deste estudo é avaliar os desfechos oncológicos de sobrevida global (SG), sobrevida específica por câncer de mama (SCM) sobrevida livre de doença a distância (SLDD), recidivada local (RL) e recidiva axilar (RA) em pacientes submetidas a técnica de marcação do linfonodo axilar com suspensão de carvão a 4% pré TSN como forma de poupar a dissecação axilar àquelas pacientes que apresentaram respostas clínicas completas nas regiões axilares que foram comprovadas no exame de congelação intraoperatório.

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são a análise de taxa de identificação do linfonodo axilar marcado com carvão (LMC), análise de taxa de falha no LS com a utilização do azul vital como método, e análise da concordância entre os dois métodos.

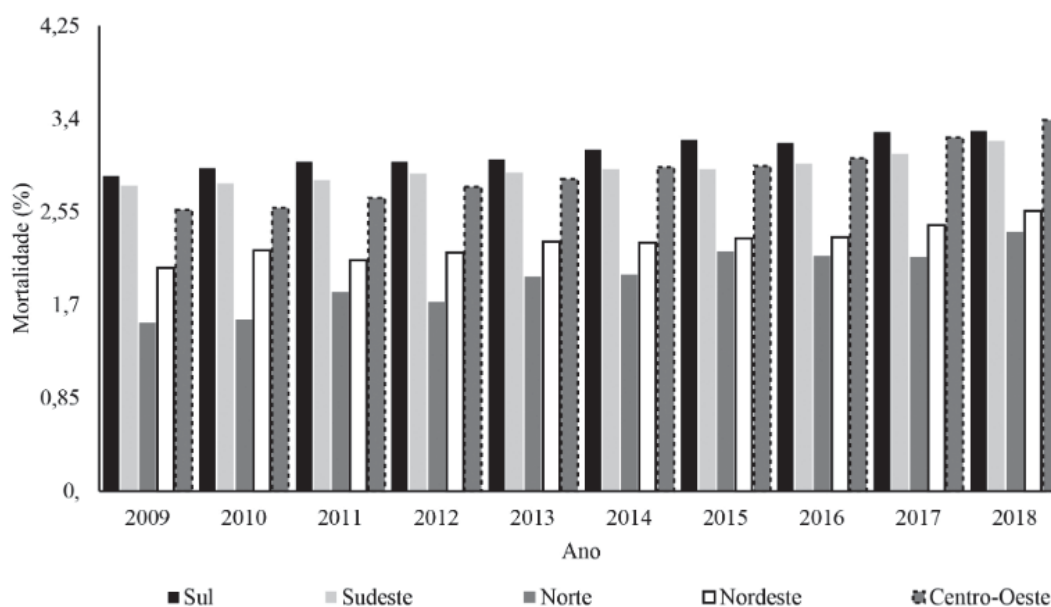
2.REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é de grande relevância epidemiológica. É a principal causa de morte por neoplasias em mulheres no Brasil com 18.068 casos de óbito, correspondente a 16,4% de todos os óbitos por neoplasias sólidas em mulheres(CESAR et al., 2021). Em 2021 estima-se 66280 casos com uma taxa bruta de 61,61 casos para cada 100.000 mulheres (GALVAO et al., 2021).

Apesar do progresso no tratamento da doença, o diagnóstico precoce ainda é um desafio para a saúde pública brasileira. Isso corrobora com a manutenção da alta taxa de mortalidade causada nessas mulheres como representado na GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1: Mortalidade do câncer de mama no Brasil distribuídos por região.



FONTE: Cesar 2021.

Para avaliação de custos do tratamento do câncer de mama dividem-se as pacientes em 3 grandes grupos: diagnóstico precoce (menor custo), localmente avançado (alto custo) e paliativas (custo intermediário) (OLIVEIRA,

2014). O custo mediano para o tratamento do câncer de mama em um hospital de Curitiba em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante é de R\$ 14.497,70 (SEROISKA; LENZI; WIENS, 2019).

2.2 ACOMETIMENTO LINFONODAL

O acometimento linfonodal, ou seja, o número de linfonodos axilares ipsilaterais com crescimento de tumor metastático, é um fator prognóstico negativo forte e independente. Entre as mulheres sem evidência de doença metastática, a taxa de sobrevida em cinco anos para aquelas que apresentam doença restrita à mama em comparação com doença nodal é de 99% e 85%, respectivamente (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017). Mesmo nos tumores menores que 2 cm existe correlação com um pior prognóstico quando na presença de envolvimento de linfonodo.

Além de um pior prognóstico, o acometimento linfonodal confere uma maior morbidade após o tratamento. A linfadectomia axilar, que consiste na retirada completa dos linfonodos axilares, é uma cirurgia de grande porte com complicações tardias e uma complicação progressiva e irreversível – o linfedema do braço, além de parestesia da face interna do braço. O linfedema é uma condição crônica causada pelo acúmulo anormal de líquido rico em proteínas no espaço intersticial devido à drenagem linfática insuficiente (MICHAEL; CHARIKLEIA; KONSTANTINOS, 2011).

A drenagem linfática da mama coincide com a drenagem do braço e, mesmo mapeando a drenagem linfática do braço, é impossível determinar se um linfonodo pertence também a drenagem mamária ou braquial. Em uma série de casos prospectivos utilizando o mapeamento retrogrado da cadeia axilar em pacientes com câncer de mama no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), 45 mulheres foram analisadas pela técnica de mapeamento reverso, que consiste na injeção de azul vital na face medial do braço, 40 casos tiveram sucesso na identificação do linfonodo corado em azul. Destes 40 casos, 10 confirmaram o diagnóstico de metástase, sustentando a intensa relação comum entre a rede linfática mamária e braquial.

2.3 MARCOS HISTÓRICOS NA CIRURGIA AXILAR PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Em 1894 nos Estados Unidos em Baltimore-Maryland o inovador médico William S. Halsted publicou seu trabalho propondo a mastectomia radical, técnica que consistia na remoção de tumores e a retirada de toda a mama, músculos peitorais maior e menor e conteúdo axilar em bloco (HALSTED, 1894). Através do conhecimento de anatomia e história natural da doença, o professor de cirurgia da Universidade Johns Hopkins deixou sua marca no tratamento do câncer de mama ao descrever o procedimento cirúrgico executado em 50 pacientes com a doença. Parte fundamental da operação era a linfadenectomia axilar que consistia na retirada de todos os gânglios linfáticos da cadeia. Em todas as 50 pacientes estudadas, W. S. Halsted observou acometimento linfonodal pela doença, o que favorecia sua teoria de disseminação excêntrica do câncer.

Até a década de 90 a necessidade da linfadenectomia axilar para todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama era motivo de discussão. Importando um método descrito por R. Cabañas em 1977 para tratamento cirúrgico do câncer peniano (CABANAS, 1977), A. Giuliano e col. em 1994 implementou a técnica do linfonodo sentinela, já empregado no tratamento do melanoma (CHUNG; GIULIANO, 1994). Utilizando o corante azul vital isosulfan, a drenagem linfática tumoral era mapeada, assim o primeiro linfonodo da cadeia era visualizado e excisado. Para avaliar a predição do método, 174 pacientes foram submetidas ao procedimento seguido de esvaziamento axilar. O linfonodo sentinela foi identificado em 114/174 (65,5%) cirurgias com acurácia de 95,6%. Houve uma melhora da taxa de identificação com a curva de aprendizagem atingindo 78% nos últimos 50 procedimentos.

Para qualificar o linfonodo sentinela como cirurgia padrão, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) (HARLOW et al., 2005) com o protocolo B-32 randomizou 5611 mulheres com câncer de mama inicial em dois grupos: linfonodo sentinela seguido de linfadenectomia axilar ou linfonodo sentinela apenas. Analisando 3986 pacientes com LS negativo, a diferença em sobrevida global entre os grupos foi de 1,20 (intervalo de confiança

[IC] 95%; 0,96 -1,50, P = 0,12) em 8 anos de seguimento. DN Krag e col. em 2010 comprovou a equivalência nos desfechos oncológicos do LS em relação ao esvaziamento axilar em pacientes pN0.

2.4 O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Com a intenção de tornar pacientes consideradas inoperáveis em candidatas a cirurgia, M. Perloff e col. (1982) submeteram 17 mulheres com diagnóstico de câncer de mama estágio clínico III a quimioterapia pré e pós operatória (PERLOFF; LESNICK, 1982). Todas foram consideradas operáveis após o tratamento pré-operatório e 10/17 (58,8%) tiveram a massa tumoral reduzida em mais de 50% do volume inicial.

Os primeiros pacientes tratados com quimioterapia antes da cirurgia foram relatados em Ville Juiff Paris - França, no Hospital Gustav Roussy na década de 1970 sob a orientação do professor Jacquillart, para tumores de cabeça e pescoço. Logo após a observação dos resultados de operabilidade de tumores antes inoperáveis, imediatamente a mesma conduta foi aplicada a tumores de mama com igual sucesso (MATTEIS et al., 1998).

Em uma serie de casos, P. Schick e col. (1983) relataram o uso da quimioterapia pré operatória em 6 pacientes com carcinoma de mama estadio III e IV e acometimento local avançado (SCHICK et al., 1983). A terapia foi realizada com o objetivo de tornar possível a ressecção de lesões inoperáveis.

Em pouco tempo, a quimioterapia neoadjuvante passou a ser utilizada com a intenção de diminuir o tamanho das cirurgias. Em 1990 Bonadonna e col. utilizaram a quimioterapia no cenário pré operatório com a intenção de reduzir o volume tumoral possibilitando cirurgia conservadora em pacientes elegíveis para mastectomia com tumores acima de 3cm (BONADONNA et al., 1990). Aplicando quimioterapia com 5 esquemas de medicações diferentes os autores observaram uma redução tumoral para um diâmetro inferior a 3cm em 127/157 (81%), possibilitando o tratamento conservador da mama.

Com a finalidade de estabelecer a segurança oncológica da quimioterapia neoadjuvante, o grupo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* iniciou em 1988 o protocolo B-18 (WOLMARK et al., 2001). Incluindo pacientes com diagnóstico de câncer de mama não-metastático, o grupo as randomizou

em receber quimioterapia antes ou depois da cirurgia. O estudo clínico incluiu 1523 mulheres e concluiu não haver diferença significativa na sobrevida global (RR = 1.02; IC 95% = 0,84 – 1,21; p = 0,80) assim como na sobrevida livre de doença (RR = 0.95; IC 95% = 0,88 – 1,10; p = 0,50) na análise em 9 ano de seguimento.

2.5 USO DO LINFONODO SENTINELA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Com o objetivo de examinar a viabilidade e acurácia do linfonodo sentinela em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, EP Mamounas e col. conduziram o estudo prospectivo NSABP – B27 em 2005 (MAMOUNAS et al., 2005). Nesta análise, 428 pacientes foram submetidas a terapia sistêmica antes da cirurgia e, em um mesmo procedimento cirúrgico, foram submetidas a biópsia do linfonodo sentinela seguido de esvaziamento axilar. Na população estudada a taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 84,8% e o falso negativo 10,7% sugerindo que o conceito de linfonodo sentinela é aplicável após quimioterapia neoadjuvante.

Em uma revisão sistemática CHM van Deurzen e col. em 2009 buscou determinar a acurácia da biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante (VAN DEURZEN et al., 2009). Integrando 27 estudos publicados entre 1993 e 2009, a análise incluía 2148 pacientes. A taxa de identificação do LS combinada foi de 90,9% (IC 95% = 88,0 - 93,1%) e a taxa de falso negativo foi de 10,5% (IC 95% = 8,1 - 13,6%). As taxas de sucesso do LS relatadas foram heterogêneas e várias variáveis foram associadas à diminuição da acurácia como o status linfonodal clínico inicialmente positivo. Os autores concluíram que existe um papel potencial para a biópsia do LS após quimioterapia neoadjuvante, que pode ser considerado individualmente.

Y Xing e col. em uma metanálise de estudos examinou os resultados de linfonodo sentinela após quimioterapia pré-operatória (XING et al., 2006). Incluindo 21 estudos contendo um total de 1273 pacientes, os autores apontaram uma taxa de identificação do LS de 91% com uma sensibilidade de 88% concluindo que nesse cenário o LS é uma ferramenta confiável para o planejamento do tratamento após quimioterapia pré-operatória.

2.6 USO DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM AXILA POSITIVA PRÉ TRATAMENTO NEOADJUVANTE

J Shen e colaboradores em um estudo realizado no MD. Anderson, Houston TX, entre 1994 e 2002, iniciaram as pesquisas sobre a acurácia e taxa de identificação do linfonodo sentinela em mulheres com tratamento pré operatório e metástase axilar documentada na apresentação da doença (SHEN et al., 2007). Neste projeto, pacientes eram submetidas ao LS com o método de escolha do cirurgião e esvaziamento axilar logo em seguida. Incluindo 64 pacientes na análise, a taxa de falso negativo foi de 25% e a taxa de identificação do LS foi de 92,8%. Com estes resultados os autores concluíram que a biópsia do LS não era segura para esta população.

Em contra partida, EA Newman e col. (2006) avaliou o LS em 54 pacientes com axila positiva pré quimioterapia neoadjuvante com comprovação histológica ou citológica (NEWMAN et al., 2007). Nesta investigação, a taxa de falso negativo foi de 8% (3/36) favorecendo a segurança do método.

Outro estudo nesse assunto é o de H Yagata e col. (2013) que avaliou a precisão da biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante em 95 pacientes com linfonodos positivos comprovados antes da quimioterapia (YAGATA et al., 2013). A taxa de identificação foi de 85,3% e a taxa de falsos negativos de 15,7%. A biópsia do linfonodo sentinela nessas pacientes não se mostrou viável, mas a seleção adequada do subgrupo poderia permitir a minimização de resultados falso negativos.

Planejado para avaliar o melhor momento para realizar a avaliação axilar através do LS em pacientes cN1 submetidas a quimioterapia neoadjuvante, o ensaio SENTINA (2013) tinha como objetivo primário testar a acurácia e a taxa de falso negativo do LS quando cN1 pacientes tem seu status axilar modificado para ycN0 (KUEHN et al., 2013). Com um elaborado desenho, o estudo separou 4 grupos entre pacientes que fizeram a cirurgia de LS antes ou depois e obtiveram resposta clínica axilar após a terapia neoadjuvante. Na análise do grupo sem cirurgia axilar previa a terapia neoadjuvante com resposta clínica axilar, a taxa de falso negativo foi de 14,2% (95% IC 9,9–19,4; 32/226). T. Kuehn

e colaboradores advertiram que a taxa de falso negativo é mais confiável quando se faz o linfonodo sentinela antes da terapia neoadjuvante.

Com o objetivo de determinar a taxa de falso negativo para a cirurgia de LS após quimioterapia em mulheres que inicialmente apresentaram câncer de mama cN1 comprovado por biópsia, o Grupo Colégio Americano de Cirurgias Oncológicas (ACOSOG) desenvolveu o projeto multicêntrico ACOSOG Z1071 (2013) (BOUGHEY et al., 2013). Incluindo 663 pacientes submetidas ao LS seguido de esvaziamento axilar, não foram identificados os linfonodos sentinelas em 7,1% dessa amostra. A taxa de falso negativo, objetivo principal da pesquisa, foi de 12,6% variando de 21,1% quando apenas 2 linfonodos eram identificados a 9,1% quando mais de 3 linfonodos eram ressecados. JC Boughey e col. concluíram que dado essa diferença de falso negativo, mudanças na abordagem e na seleção de pacientes que resultam em maior sensibilidade seriam necessárias para apoiar o uso da cirurgia de LS como alternativa ao esvaziamento axilar.

No estudo prospectivo multicêntrico SN FNAC (2014), pacientes com câncer de mama com metástase axilar comprovada por biópsia (N1-2) foram submetidos ao LS e esvaziamento axilar após quimioterapia neoadjuvante (BOILEAU et al., 2015). O uso da imuno-histoquímica era obrigatório e metástases de qualquer tamanho, incluindo células tumorais isoladas (ypN0 [i], $\pm 0,2$ mm), foram consideradas positivas. A taxa ótima de identificação do LS era $\geq 90\%$ e a taxa de falso negativos $\leq 10\%$ foram predeterminadas. De março de 2009 a dezembro de 2012, 153 pacientes foram incluídos no estudo. A taxa de identificação do LS foi de 87,6% (127/145; IC95%, 82,2% a 93,0%) e o falso negativo foi de 8,4% (7/83; IC95%, 2,4% a 14,4%). No câncer de mama N1-2 comprovado por biópsia, pode-se obter uma baixa taxa de falso negativo com o uso obrigatório da imuno-histoquímica após tratamento neoadjuvante, concluiu JF Boileau e colaboradores.

Com a intenção de facilitar a interpretação dos mais diversos artigos publicados sobre o assunto, ACSD Barros e col. fizeram uma revisão sobre o tema (DORNELLAS DE BARROS; DE ANDRADE, 2020). Incluindo os principais estudos sobre linfonodo sentinela após conversão do estadiamento axilar, os autores resumem as taxas de falso negativo na TABELA 1.

TABELA 1: Taxas de falso negativo na biópsia de linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em cN + convertida em cN -

	n	Pacientes	Taxa de falso negativo (%)			
			Global	Duplo traçador	2 LNs	3 LNs
ACOSOG Z1071 (BOUGHEY et al., 2013)	756	T0-4, N1-2	12.6	10.8	21.2	9.1
SENTINA (KUEHN et al., 2013)	592 (Braço C)	N1-2	14.2	8.6	18.5	7.3
SN FNAC (BOILEAU et al., 2015)	153	T0-3, N1-2	9.6	5.2	-	4.9*
* >2 LSs						

FONTE: Barros 2020.

2.7 DISSECÇÃO AXILAR SELETIVA

ME Straver e col. no The Netherlands Cancer Institute (2010) fez uma avaliação inicial para testar um novo método cirúrgico que possibilita a marcação do linfonodo suspeito antes da quimioterapia neoadjuvante (STRAVER et al., 2010). Para isso, utilizou uma semente marcada com iodo radioativo (I^{125}) no gânglio axilar com confirmação histológica ou citológica de malignidade. As 15 pacientes marcadas foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante e, após o tempo apropriado, exérese do linfonodo marcado seguido de esvaziamento axilar. A identificação do gânglio marcado com I^{125} era feita através localização da radioatividade por um equipamento gama probe que permite a visualização da captação por meio de um display digital. Os avaliadores tiveram êxito em todas as pacientes estudadas.

Posteriormente, M Donker e col. (2015) publicou a técnica MARI (*Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seed*) (DONKER et al., 2015). Com o mesmo procedimento de ME Straver e col., o grupo avaliou a taxa de falso negativo do método e a taxa de sucesso na localização do linfonodo previamente comprometido. Em 100 pacientes analisadas, o procedimento MARI obteve sucesso em 97, com uma taxa de falso negativo de 7% (5/70). Concluíram os pesquisadores que a técnica possui uma alta taxa de identificação

e baixa taxa de falso negativo podendo ser utilizada para ajustar o tratamento axilar em pacientes com resposta clínica axilar.

Com o objetivo de determinar a possibilidade da localização por imagem e ressecção de gânglios linfáticos contendo metástases conhecidas, AS Caudle e col. planejou um estudo de viabilidade realizado no MD Anderson Cancer Center, Houston – Estados Unidos (2015) (CAUDLE et al., 2015). Incluindo 12 pacientes com metástases axilares confirmadas, um clipe metálico foi colocado no linfonodo biopsiado e posteriormente retirado após o tratamento pré-operatório. Para guiar na localização do clipe os pesquisadores utilizaram fio metálico em 2 pacientes e sementes marcadas com iodo radioativo I 125 em 10 pacientes. O clipe foi retirado com sucesso em todas as cirurgias, sugerindo que a técnica é viável e pode ser utilizada em combinação com o linfonodo sentinela, apesar da longa série de procedimentos de imagem e punções percutâneas.

AS Caudle e col. (2016) realizaram linfadenectomia axilar em 191 pacientes com linfonodos axilares positivos comprovados por biópsia nos quais um clipe foi inserido (CAUDLE et al., 2016). A doença linfonodal desapareceu após a quimioterapia neoadjuvante em 71 (33%) pacientes. Em 118 pacientes submetidos ao LS e esvaziamento axilar, o falso negativo foi de 10,1%. O gânglio clipado apresentou metástases em 115 pacientes, resultando em um falso negativo de 4,2% para o LS marcado em relação ao esvaziamento axilar.

Quando a avaliação foi realizada em combinação de biópsias do LS e linfonodos clipados, o falso negativo foi significativamente reduzido para 1,4%. Porém os gânglios clipados não foram vistos em 31/134 pacientes (23,1%), incluindo seis com LS negativos e metástases no linfonodo clipado. Conseqüentemente, a marcação com clipe em linfonodos positivos refina a avaliação patológica e reduz o falso negativo.

Reproduzindo o estudo *Targeted Axillary Dissection* (TAD), N Cabioglu e col. (2018) realizou a marcação com clipe metálico de linfonodos positivos antes da terapia sistêmica neoadjuvante (CABIOĞLU et al., 2018). Em 81,4% dos casos o clipe foi coincidente com o linfonodo sentinela, em 18,6% o clipe e o linfonodo sentinela não coincidiram e em 3,5% dos casos o clipe migrou para tecidos adjacentes. A taxa de falso negativo com a utilização da marcação ganglionar pré quimioterapia caiu de 11,4% para 4,2% em comparação com o LS.

Com o objetivo de aumentar a taxa de identificação do clipe axilar facilitando o processo de marcação pré operatória, um grupo espanhol de Barcelona propôs a utilização de ultrassonografia intraoperatória. Através do estudo “*Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA trail)*”(SISO et al., 2018), 46 pacientes com linfonodos marcados antes do tratamento sistêmico foram submetidas ao procedimento de avaliação sonográfica durante a exploração axilar. Em dois (4,3%) casos, o clipe não pôde ser visualizado e o paciente foi submetido ao esvaziamento axilar. Foram incluídas na análise 35 mulheres, a taxa de falso negativo foi 4.1% (IC95% - 0.1-21.1%), o linfonodo sentinela coincidiu com o clipe em 27 (77%) das pacientes. Para facilitar o procedimento, o clipe Hydromark® foi utilizado uma vez que possui um hidrogel que facilita sua visualização em ultrassonografias por até 6 meses.

Outra forma de resgatar o clipe axilar é utilizando um fio metálico. Utilizando o ultrassom como método para localizar o clipe, o estudo “*Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy*” avaliou de forma prospectiva em um único centro especializado a aplicabilidade desta técnica (HARTMANN et al., 2018). Com 30 pacientes incluídas na análise, o clipe foi visível ao ultrassom em 25/30, sendo possível marcar com fio metálico em 24 pacientes com uma taxa de identificação do clipe de 70,8% (17/24 casos). Em 9/30 pacientes a remoção do clipe não foi confirmada em radiografia intraoperatória. Os autores concluíram que a localização guiada por ultrassom do linfonodo alvo não é adequada para a prática clínica devido às limitações em relação à visibilidade do clipe e ao preparo cirúrgico seletivo do linfonodo alvo; assim, é necessária uma avaliação prospectiva adicional de técnicas alternativas.

Uma revisão sistemática sobre o tema publicada em novembro de 2020 faz um apanhado sobre a metodologia da dissecação axilar seletiva ou *Targeted Axillary Dissection* utilizando cliques metálicos. Flores-Funes e col. chegam a conclusão, após explorar o tema, que os estudos publicados até o momento mostram que o TAD é uma técnica viável e válida que permite prever a ausência de doença axilar residual em mais de 95% dos casos (FLORES-FUNES et al., 2020). Embora o clipe metálico apresente limitações,

principalmente sua localização e posterior recuperação cirúrgica, é o método mais utilizado e prova ser eficaz e seguro.

Intuitivamente, a avaliação direcionada dos linfonodos que foram comprovadamente metastáticos antes da quimioterapia neoadjuvante, deve prever uma resposta ganglionar mais confiável. No entanto, como a quimioterapia pode causar uma resposta nodal não uniforme, a avaliação de mais de um linfonodo clipado poderia fornecer uma representação melhor do verdadeiro estadiamento axilar. Pensando em aumentar a segurança do TAD Geok Hoon Lim e col. fizeram uma análise prospectiva marcando um, dois ou três linfonodos suspeitos ao ultrassom com a intenção de reduzir a taxa de falso negativo, omitindo o linfonodo sentinela. Incluindo 14 pacientes, o grupo atingiu uma taxa de falso negativo de 7,1% ao marcar 1 linfonodo e zero% ao marcar 2 linfonodos(LIM et al., 2020). Ao fim do estudo foi concluído que a remoção de linfonodos anormais clipados, sem biópsia de linfonodo sentinela, poderia prever com precisão o status axilar.

As técnicas iniciais de marcação do linfonodo alvo incluíram a implantação de cliques feitos de vários materiais, como aço inoxidável (CAUDLE et al., 2015; HARTMANN et al., 2018), titânio (DONKER et al., 2015; STRAVER et al., 2010) ou ácido poliglicólico e tatuagem com tinta preta (CHOY et al., 2015) ou carvão (SPAUTZ et al., 2020). A maioria dos estudos incluídos na análise atual foi baseada em TAD, implementando o uso de cliques implantados dentro do linfonodo patológico em um procedimento após biópsia guiada por ultrassonografia percutânea inicial. Recomenda-se que o marcador seja implantado no momento da biópsia para evitar a necessidade de um segundo procedimento. Os linfonodos alvo tatuados podem ser visualizados diretamente durante a cirurgia; no entanto, os cliques marcadores requerem um segundo procedimento de localização antes da cirurgia, e a identificação precisa com ultrassonografia pode ser um desafio quando os linfonodos patológicos voltam ao normal após a terapia sistêmica neoadjuvante.

O deslocamento do clipe marcador para a gordura perinodal e o tecido fibroso (secundário ao encolhimento do LN após o tratamento sistêmico) também pode ser um fator que contribui para a dificuldade de localização por ultrassonografia. HydroMark (Devicor Medical Products), que consiste em um clipe de metal feito de titânio ou aço inoxidável embutido em um hidrogel feito

principalmente de colágeno, tem o maior grau de visibilidade na ultrassonografia por até 12 meses, no entanto, alguns autores alertaram que a visibilidade do ultrassom após seis meses pode ser significativamente reduzida devido à reabsorção do colágeno (LIM et al., 2020). O deslocamento do fio usado para a localização do linfonodo alvo contendo o clipe representa outra limitação ao uso de cliques. Essas limitações estimularam o interesse no desenvolvimento de novos métodos que não requeiram um segundo procedimento de localização e inserção de fio.

Com a sedimentação da dissecação axilar seletiva, novos métodos para localização de linfonodos marcados surgiram, agregando novas tecnologias. São exemplos de novos métodos a *magseed*® (HARVEY et al., 2018), que consiste em uma semente magnética e o *Radar/Infrared* (TAYEH et al., 2020), que consiste em um refletor de raios infravermelhos.

2.8 USO DO CARVÃO NA CIRURGIA MAMÁRIA

A primeira descrição do uso do carvão em cirurgias mamárias foi em 1983. G. Svane relata a utilização do material injetado em locais de microcalcificações suspeitas através de estereotaxia em 56 pacientes. O carvão foi retirado de forma satisfatória em 50/56 pacientes neste relato, confirmado a possibilidade da utilização deste método como alternativa ao fio metálico e às cirurgias radicais (SVANE, 1983).

Um estudo realizado em 1995 em Genova – Itália relatou a utilização de suspensão de carvão estéril a 3% bem como o sistema de agulhamento convencional para a exérese de lesões não palpáveis. De 253 pacientes estudadas, 95 casos foram marcadas com agulhamento e 158 casos com suspensão de carvão, o ultrassom foi utilizado como método guia em 40 casos. O autor comenta em sua análise “*As localizações pré-operatórias com suspensão de carvão ou agulha foram bem toleradas por todos os pacientes.*”(CANAVESE et al., 1995)

Uma série de casos consecutivos do programa de rastreamento australiano fez uma análise do custo-efetividade da suspensão de carvão em comparação à localização por agulhamento. 511 procedimentos de exérese de lesões não-palpáveis foram realizados entre Janeiro/1999 e Março/2001, destes

219 com suspensão de carvão e 292 com localização por agulhamento (ROSE et al., 2003). Na análise de efetividade o critério utilizado foi a margem obtida no procedimento, na análise de custo o consumo em dólares australianos. Quando foi feito o diagnóstico de carcinoma invasivo através de biópsia, margens inferiores a 1mm foram obtidas em 18,9% do grupo guiado por carvão e 29,2% do grupo guiado por agulhamento. Os custos para marcação com carvão e agulhamento foram \$148,88 e \$140,76 quando guiado por estereotaxia e quando guiado por ultrassonografia \$103,01 e \$141,09 respectivamente. Como nota, os autores são favoráveis a utilização do método utilizando carvão especialmente quando a biópsia por agulha grossa pode ser feita no mesmo momento, sem necessidade de nova consulta com o radiologista.

Em uma revisão sistemática de métodos de localização de lesões não-palpáveis, R Fusco descreve o método de carvão como *“técnica que envolve a colocação de uma solução de carbono inerte, que mancha o tecido na cor preta, não se difunde no tecido circundante e pode ser usado pelo cirurgião para localizar a lesão dias ou semanas depois”*(FUSCO et al., 2014). Como vantagens o autor ainda cita o baixo custo em relação ao clipe de titânio, a adição de apenas 5 minutos no procedimento de biópsia, a praticidade na escolha da data para cirurgia e a dispensa da mamografia pós-operatória para a confirmação da retirada da lesão.

2.9 USO DO CARVÃO NA CIRURGIA AXILAR

Em 2014, utilizando um corante a base de carvão já empregado em marcação de lesões gastrointestinais, N. Choy e col. publicaram um estudo piloto aplicando o marcador Spot™ em linfonodos suspeitos ao USG axilar (CHOY et al., 2015). Incluindo 28 pacientes, a taxa de sucesso na identificação do gânglio marcado foi de 27/28 (96,4%). Os autores concluíram que a tatuagem é um método viável e de baixo custo para marcar linfonodos biopsiados, adicionando acurácia ao linfonodo sentinela.

Outro estudo conduzido com o objetivo de validar o método foi o de S. Park e col. (2018) (PARK et al., 2018). Incluindo apenas pacientes com linfonodos comprovadamente positivos na amostra de 20 pacientes, os pesquisadores encontraram durante a cirurgia todos os gânglios marcados. A

taxa de falso negativo associando a marcação pré tratamento e linfonodo sentinela com dupla marcação foi zero. Mesmo com uma amostra pequena de pacientes foi possível concluir que a utilização do carvão como guia é um método de baixo custo e adiciona segurança na avaliação axilar em pacientes submetidas a tratamento sistêmico pré-operatório.

Com uma amostra mais robusta, reproduzindo a metodologia empregada no serviço de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná, C. Spautz, V. Budel e col. publicaram em 2020 sua experiência com marcação pré TSN em pacientes com USG axilar suspeito (SPAUTZ et al., 2020). Analisando 123 pacientes com gânglios atípicos encaminhadas a terapia pré cirúrgica, a taxa de identificação foi de 121/123 (98,3%) e 112/123 (91%) para linfonodo sentinela. Comparando os resultados isolados de linfonodo sentinela e a associação entre linfonodo marcado com carvão e sentinela, a associação foi melhor na identificação de LN positivos (72,2% vs 97,7%) (P = 0,02). Os investigadores concluíram que a marcação com carvão pode desempenhar um papel importante como uma técnica complementar em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

Na revisão sistemática publicada em 2021 por PK Swarnkar e col. é ressaltado o importante papel da marcação do linfonodo suspeito pré quimioterapia neoadjuvante e a evolução das técnicas (SWARNKAR et al., 2021). Incluindo três publicações sobre marcação linfonodal com carvão, o autor destaca a segurança técnica do procedimento e sugere que pode solucionar o problema na dificuldade logística da marcação pré-operatória exigida pela marcação com clipe. Outra barreira na dissecação axilar seletiva é a falta de dados sobre desfechos oncológicos.

Agrupando conhecimentos sobre localização de linfonodos axilares no tratamento de câncer de mama, RW. Woods fez uma revisão elencando os principais métodos em evidência (WOODS et al., 2019), conforme a QUADRO 1.

QUADRO 1: Comparação de métodos de localização axilar

Tecnologia	Custo	Momento de colocação do dispositivo	Segurança	Consideração

Marcador clip e ultrassonografia intraoperatória	Baixo	No momento da biópsia	Risco mínimo	<ul style="list-style-type: none"> Tamanho pequeno limita a visualização Migração do clip
Suspensão de carvão	Baixo	No momento da biópsia	Risco mínimo	<ul style="list-style-type: none"> Potencial dificuldade na visualização
Fio-guia	Baixo	Imediatamente antes da cirurgia	Potencial lesão a estruturas axilares	<ul style="list-style-type: none"> Logística radiologista/cirurgião Migração do fio-guia
Semente radioativa	Semente: baixo Probe: alto	5-7 dias antes da cirurgia	Preocupações com a segurança da radiação	<ul style="list-style-type: none"> Supervisão regulatória e monitoramento significativos
Semente magnética	<i>Magseed</i> ®: médio Probe <i>Sentimag</i> ®: alto	Sem restrição	Mínimo risco	<ul style="list-style-type: none"> Exige materiais cirúrgicos não-metálicos
Radar/Infrared	Clipe reflectivo: médio Aparelho: alto	Sem restrição	Mínimo risco	<ul style="list-style-type: none"> Preocupações com o níquel Algumas estruturas podem impedir o sinal Algumas estruturas podem impedir o sinal

FONTE: Woods 2019.

2.10 DESFECHOS ONCOLÓGICOS

Comparando os resultados oncológicos de recorrência axilar entre linfadenectomia axilar convencional e amostra axilar, com ou sem radioterapia, Jeeyeon Lee e col. avaliaram 129 pacientes submetidas a cirurgia da mama e axilar cT1-2 N1 (LEE et al., 2019). Era realizada a cirurgia de amostra axilar apenas nas pacientes que se recusavam a fazer a linfadenectomia e foram randomizadas em receber ou não radioterapia. Os linfonodos suspeitos eram confirmados através de punção aspirativa seguido da análise citológica do material. Quando confirmados, os linfonodos eram tatuados com 1,5ml de uma solução contendo carvão. Com um seguimento médio de 52 meses, o grupo da amostra axilar composto por 65 pacientes teve apenas 1 recorrência local. O estudo demonstrou a utilidade da dissecação axilar seletiva para mulheres com câncer de mama e acometimento linfonodal.

Com o objetivo de avaliar os desfechos oncológicos em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante que permaneceram ou converteram para cN0 e receberam linfonodo sentinela, o grupo do *European Institute of Oncology* fez uma análise retrospectiva de 668 pacientes tratadas com um seguimento mediano de 9,2 anos. Foram incluídas mulheres que obtiveram pelo

menos 1 linfonodo ressecado na cirurgia e foram submetidas a terapia sistêmica prévia (KAHLER-RIBEIRO-FONTANA et al., 2021). S.Kahler-Ribeiro-Fontana e col. apontaram uma sobrevida global de 89,8 e 80,1% em 5 e 10 anos no grupo cN1/2 com uma taxa de recorrência axilar de 1,4 e 2,1% em 5 e 10 anos. A autora conclui que a taxa de falso negativo pode não ser a principal preocupação na avaliação do status axilar e que nesta coorte não houve impacto no prognóstico.

Estudos com perspectivas de testar a segurança oncológica da dissecação axilar seletiva estão em andamento. O estudo TAXIS (*Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer*) é um deles (HENKE et al., 2018). Neste ensaio internacional, multicêntrico, de fase III, de não inferioridade, randomizado, incluindo 34 centros de estudo de quatro países diferentes, planeja-se randomizar 1.500 pacientes para receber dissecação axilar seletiva seguido de linfadenectomia axilar e irradiação nodal regional, ou receber dissecação axilar seletiva seguido por irradiação nodal regional, incluindo a axila inteira. Todas as pacientes serão submetidas a radioterapia adjuvante convencional após cirurgia conservadora e irradiação da parede torácica após mastectomia. O principal objetivo do estudo é testar a hipótese de que o tratamento com dissecação seletiva e radioterapia axilar não é inferior ao esvaziamento axilar em termos de sobrevida livre de doença de pacientes com câncer de mama cN1/2 na era da terapia sistêmica eficaz.

3. METODOLOGIA

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal não randomizado em pacientes submetidos a dissecação axilar seletiva em comparação com esvaziamento axilar em pacientes com carcinoma invasivo de mama com axilas clinicamente comprometidas e submetidas a terapia neoadjuvante, que foram operadas em Curitiba-PR em serviços públicos e privados no período compreendido entre julho de 2014 a janeiro de 2019.

3.2 DADOS DO PRONTUÁRIO E SEGUIMENTO

Os dados de interesse para análise estatística presentes nos prontuários foram todos previamente estratificados conforme estadiamento clínico, TNM (HORTOBAGYI et al., 2020), classificação anatomopatológica tumoral e axilar, e imuno-histoquímica.

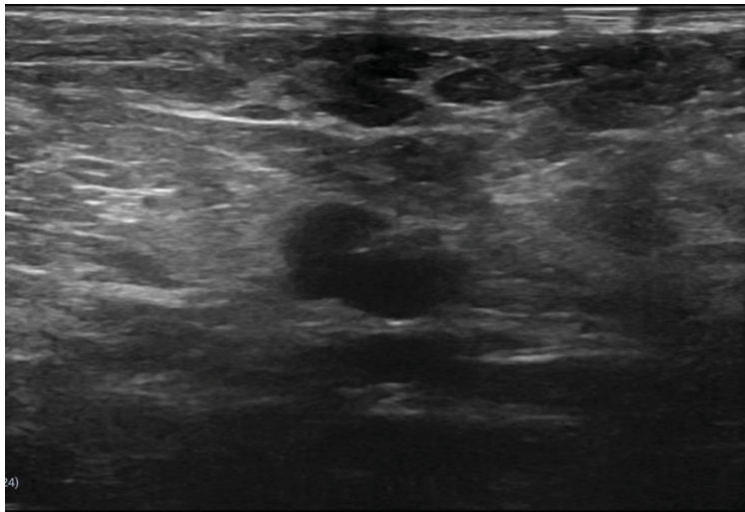
Foram estratificados de acordo com o tempo de seguimento os desfechos oncológicos: sobrevida livre de doença locorregional, sobrevida livre de doença a distância, sobrevida global e mortalidade específica.

Para correta correlação entre tempo e desfecho oncológico foram colhidos os dados de: data de cirurgia, data do desfecho apontado e data da última consulta. O seguimento foi feito através de quatro consultas médicas nos primeiros dois anos e duas consultas médicas nos 8 anos subsequentes.

3.3 MARCAÇÃO GANGLIONAR E CIRURGIA

Antes do início da TSN as pacientes foram submetidas a uma avaliação ultrassonográfica da axila ipsilateral. Quando identificado algum linfonodo suspeito, foi realizada a coleta de material para citologia através de uma punção aspirativa por agulha fina FIGURA 1. Ao identificar mais de um linfonodo, optou-se pela avaliação daquele com maior dimensão. No mesmo procedimento foi realizado a marcação perilinfonodal com suspensão de carvão a 4%.

FIGURA 1: punção ganglionar para marcação com carvão 4%

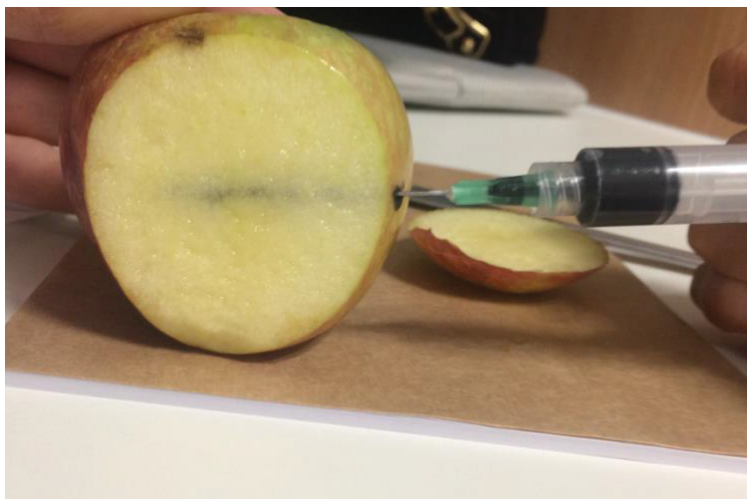


FONTE: figura do autor.

Os linfonodos eram considerados suspeitos quanto 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 (MENDELSON; BERG; MERRITT, 2001).

O material que compõem o carvão é produzido através de uma solução salina na concentração de 9:1000 com 4% de carvão vegetal, o qual apresenta uma densidade elevada e concentra a marcação da lesão até o momento da cirurgia FIGURA 2.

FIGURA 2: carvão vegetal à 4%, ilustração de material inerte.



FONTE: figura do autor.

Após o término da quimioterapia, as pacientes eram reavaliadas para identificar o grau de remissão tumoral e axilar e, em seguida, submetidas ao tratamento cirúrgico. Após a anestesia, era injetado 0,5ml de azul patente na região periareolar da mama e seguido da abordagem axilar. Durante esta abordagem, eram identificados e ressecados os linfonodos marcados pelo azul patente e aqueles previamente marcados com a suspensão de carvão a 4% FIGURA 3.

FIGURA 3: linfonodo marcado com carvão no intraoperatório.



FONTE: figura do autor.

Conforme resultado imediato da congelação as pacientes eram ou não submetidas ao esvaziamento axilar. Em caso de congelação positiva, a linfadenectomia era realizada através da coleta de um número mínimo de 10 linfonodos da cadeia axilar ipsilateral em níveis 1, 2 e 3. Em caso de congelação negativa, a abordagem axilar era encerrada.

Os espécimes cirúrgicos foram depositados em frasco com formol tamponado a 10% onde permaneceram por no mínimo 24 horas. Posteriormente eram seccionados ao longo de seu eixo longitudinal em fatias de no máximo 2 mm, submetidos a processamento histológico, microtomia (4u) sendo posteriormente corados pelo método de Hematoxilina e Eosina.

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídas no trabalho pacientes com carcinoma invasor de mama comprovado por exame anatomopatológico, estadiamento clínico T1-4 e N1-2.

Pacientes com linfonodo(s) axilar(es) alterado(s) ao exame ultrassonográfico e citológico e submetidas a quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvante tratadas entre 2014 a 2019.

Foram excluídas:

- Pacientes com metástase a distância no momento do diagnóstico.
- Pacientes com tipo histológico diferente de adenocarcinoma, com biópsia excisional de mama e/ou cirurgias axilares prévias.
- Pacientes com outros cânceres que não carcinoma *in situ* de colo uterino.
- Pacientes com impossibilidades clínicas de tratamento radioterápico.
- Pacientes que não estivessem de acordo após leitura e compreensão do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Pacientes com dados insuficientes no prontuário.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA E COLETA DE DADOS

Foram coletados dados sobre o tamanho tumoral, número de linfonodos acometidos, tipo histológico, receptores hormonais, status Her2 tumoral, invasão linfovascular, estadió pré terapia sistêmica e tipo de terapia sistêmica empregada. Desfechos clínicos como recidiva local e axilar, tempo livre de doença, tempo livre de doença a distância e sobrevida global foram pesquisados e anotados quando o evento foi diagnosticado. Para a correta correlação com o tempo, a data da cirurgia foi utilizada como marco de início. Para pacientes que estivessem fora do seguimento foi realizada uma busca ativa.

Os dados coletados eram tabulados em planilha Excel® versão 2020. Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. Para avaliação da concordância entre linfonodo sentinela e linfonodo marcado foi estimado o coeficiente de concordância de Kappa. Para a descrição do tempo decorrido até os eventos de recidiva e óbito foram plotadas em curvas de Kaplan-Meier. A comparação de curvas de tempo foi feita usando-se o teste de Log-rank. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE versão.14.1. StataCorpLP®, USA.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS

Entre julho de 2014 a janeiro de 2019 foram submetidas a marcação axilar pré terapia neoadjuvante 181 mulheres. Destas, 5 foram excluídas da análise por falta de dados completos no prontuário.

A análise compreende 176 pacientes tratadas com câncer de mama com média de 49,5 anos (desvio padrão \pm 11,3) e mediana 49 anos (intervalo 28 - 79; 16) de idade, 92 (52,3%) abaixo de 50 anos e 44 (47,7%) com 50 anos ou mais. Contém no estudo 113 pacientes com linfonodos comprometidos comprovados por PAAF pré tratamento sistêmico. A distribuição das características patológicas, anatômicas e imuno-histoquímicas estão ilustradas na TABELA 2 disposta abaixo.

TABELA 2 - Distribuição de características clínicas e patológicas.

Variável	n válido	Classificação	n	%
T	176	1	18	10,2%
		2	97	55,1%
		3	49	27,8%
		4	12	6,8%
N	176	1	152	86,4%
		2	24	13,6%
Estadio clínico	176	2a	17	9,7%
		2b	90	51,1%
		3a	55	31,3%
		3b	14	8,0%
Tipo Histológico	176	Ductal	141	80,1%
		Lobular	12	6,8%
		Ducto-lobular	7	4,0%
		Mucinoso	7	4,0%
		Micropapilar	3	1,7%
		Apócrino	2	1,1%
		Medular	2	1,1%
		Metaplásico	2	1,1%
Grau Histológico	171	1	19	11,1%
		2	74	43,3%
		3	78	45,6%
Invasão Linfovascular	152	Não	61	40,1%
		Sim	91	59,9%
RE	170	Negativo	45	26,5%
		Positivo	125	73,5%
RP	170	Negativo	56	32,9%

		Positivo	114	67,1%
HER2	170	Negativo	129	75,9%
		Positivo	41	24,1%
Subtipo	170	Luminal (1)	98	57,6%
		Triplo – (4)	31	18,2%
		Luminal HER (2)	27	15,9%
		HER 2 super expresso (3)	14	8,2%
PAAF positivo	176	Não	63	35,7%
		Sim	113	64,2%
EA	176	Não	89	50,6%
		Sim	87	49,4%

FONTE: tabela do autor.

4.2 LINFONODOS

Na análise de taxa de identificação dos linfonodos marcados com carvão e linfonodo sentinela foram incluídas 176 pacientes. Houve falha no método do linfonodo sentinela em 31/176 (17,6%) e o linfonodo marcado com carvão não foi identificado em 8/176 (4,5%) das cirurgias. O linfonodo sentinela e o linfonodo marcado com carvão foram coincidentes em 93/176 (52,8%), não foram coincidentes em 44/176 (25%) e ao menos um dos métodos não foi identificado em 39/176 (22,1%). A taxa de identificação dos linfonodos de acordo com o método está ilustrado na TABELA 3.

TABELA 3: Taxa de identificação dos linfonodos através dos métodos aplicados.

Variável	n válido	Classificação	n	%
LS positivo	176	Não	101	57,4%
		Sim	44	25,0%
		Não encontrado	31	17,6%
LS positivo (agrupado)	176	Não	101	57,4%
		Sim/não encontrado	75	42,6%
LMC positivo	176	Não	109	61,9%
		Sim	59	33,5%
		Não encontrado	8	4,5%
LMC positivo (agrupado)	176	Não	109	61,9%
		Sim/não encontrado	67	38,1%
Linfonodos coincidentes pelos dois métodos	176	Não se aplica	39	22,1%
		Não	44	25%
		Sim	93	52,8%
Linfonodos coincidentes pelos dois métodos (excluídos os não aplicáveis)	137	Não	44	32,1%
		Sim	93	67,8%

FONTE: tabela do autor.

Nas tabelas abaixo são apresentadas frequências e percentuais de casos de acordo com o resultado anatomopatológico do LS e LMC considerando-se “não”, “sim” e “não encontrado” e agrupando o linfonodo não encontrado como positivo em “não” e “sim/não encontrado”

TABELA 4 e TABELA 5.

Ao condensarmos os linfonodos não encontrados com os linfonodos positivos a concordância da amostra é de 148/176 (81,4%) com um coeficiente de concordância de Kappa: 0,67 (IC95%: 0,56 – 0,78), que indica concordância boa. Ao separarmos os linfonodos positivos dos linfonodos não encontrados a concordância é de 133/176 (75,6%) com um coeficiente de concordância de Kappa: 0,56 (IC95%: 0,46 – 0,66) que indica concordância moderada.

TABELA 4: Frequência e percentuais dos resultados anatomopatológicos e métodos de identificação do linfonodo considerando linfonodo não encontrado como positivo.

LS positivo	LMC positivo		Total
	Não	Sim	
Não	91 51,7%	10 5,7%	101
Sim	18 10,2%	57 32,4%	75
Total	109	67	176

FONTE: tabela do autor.

TABELA 5: Frequência e percentuais dos resultados anatomopatológicos e métodos de identificação do linfonodo.

LS positivo	LMC positivo			Total
	Não	Sim	Não encontrado	
Não	91 51,7%	5 2,8%	5 2,8%	101
Sim	5 2,8%	39 22,2%	0 0,0%	44
Não encontrado	13 7,4%	15 8,5%	3 1,7%	31
Total	109	59	8	176

FONTE: tabela do autor.

4.3 DESFECHOS ONCOLÓGICOS

Para a análise de desfechos oncológicos foram incluídas 168 mulheres; 8 foram excluídas devido a perda de seguimento. Os desfechos analisados foram: recidiva local, recidiva axilar, sobrevida livre de doença a distância, sobrevida global e sobrevida específica por câncer de mama. Quatro indivíduos foram excluídos da análise *óbito por câncer de mama* por falta de dados na declaração de óbito.

A frequência dos desfechos oncológicos, percentuais e tempo de seguimento médio e mediano estão ilustrados na TABELA 6 e TABELA 7.

TABELA 6: Ocorrência dos desfechos oncológicos e medidas de tendências centrais de tempo.

Desfecho	Classificação	n	Seguimento (meses)	
			Média \pm desvio padrão	Mediana (min - max; AIQ)
Recidiva Local	Não	161	49 \pm 12	49 (24 - 87; 19)
	Sim	7	43 \pm 11	40 (31 - 62; 17)
Recidiva Axilar	Não	163	49 \pm 12	49 (24 - 87; 19)
	Sim	5	30 \pm 19	24 (13 - 60; 23)
Recidiva a distância	Não	140	49 \pm 12	49 (24 - 87; 19)
	Sim	28	24 \pm 15	24 (0,9 - 51; 22)
Óbito específico	Não	159	49 \pm 12	49 (12 - 87; 19)
	Sim	5	32 \pm 5	33 (25 - 38; 7)
Óbito	Não	158	49 \pm 12	49 (24 - 87; 19)
	Sim	10	34 \pm 12	34 (12 - 54; 17)
Geral		168	49 \pm 12	49 (12 - 87; 19)

FONTE: tabela do autor.

TABELA 7: Distribuição de desfechos oncológicos e percentuais.

Variável	n válido	Classificação	n	%
Recidiva local	168	Não	161	95,8%
		Sim	7	4,1%
Recidiva Axilar	168	Não	163	97,0%
		Sim	5	2,9%
Recidiva a distância	168	Não	140	83,3%
		Sim	28	16,6%
Local da Recidiva a distância	28	Óssea	5	17,8%
		Pulmão, fígado e óssea	4	14,2%
		SNC	2	7,1%
		SNC, mediastino	2	7,1%
		Óssea e visceral	1	3,5%
		Óssea e pulmonar	1	3,5%
		Pulmonar	1	3,5%
		Hepática	1	3,5%
		Ossos e LN mediastino	1	3,5%
		Pulmão e mediastino	1	3,5%
		SNC e osso	1	3,5%
		Fígado e cérebro	1	3,5%
		Múltiplos sítios N/E	7	25%
Óbito específico	164	Não	159	97,0%

		Sim	5	3,0%
Óbito	168	Não	158	94,0%
		Sim	10	6,0%

FONTE: tabela do autor.

Para cada um dos desfechos e cada um dos fatores analisados, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre o fator e o tempo decorrido até o desfecho, versus a hipótese alternativa de que há associação.

4.3.1 Recidiva Local

Entre as pacientes analisadas 7/168 tiveram recidiva local em um tempo médio se seguimento de 49 meses. A TABELA 8 mostra a análise do desfecho.

TABELA 8: recidiva local entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos

Variável	Classificação	n	% de recidiva local	p*
Idade (anos)	< 50	88	6 (6,8%)	0,089
	≥ 50	80	1 (1,2%)	
Estadio clínico	2a	17	1 (5,8%)	0,870
	2b	87	4 (4,6%)	
	3a	50	2 (4%)	
	3b	14	0 (0%)	
Subtipo	Luminal HER	26	0 (0%)	0,302
	Luminal	93	3 (3,2%)	
	Triplo -	29	2 (6,8%)	
	HER 2 super expresso	14	1 (7,1%)	
PAAF positivo	Não	61	1 (1,6%)	0,243
	Sim	107	6 (5,6%)	
Esvaziamento axilar (EA)	Não	85	3 (3,5%)	0,468
	Sim	83	4 (4,8%)	
LS positivo	Não	97	5 (5,1%)	0,555
	Sim/não encontrado	71	2 (2,8%)	
LMC positivo	Não	105	7 (6,6%)	0,044
	Sim/não encontrado	63	0 (0%)	
LF coincidentes (excluídos não encontrados)	Não	52	3 (5,7%)	0,322
	Sim	91	3 (3,3%)	
Nº de LN positivo no EA	0	43	4 (9,5%)	0,396
	1 a 10	43	1 (2,3%)	
	> 10	11	0 (0%)	

FONTE: tabela do autor.

4.3.2 Recidiva axilar

Na avaliação do desfecho recidiva axilar foram observados 5/168 eventos. Houve associação significativa entre ser submetido ao esvaziamento axilar e recorrência axilar. A TABELA 9 ilustra a distribuição do desfecho conforme os fatores anatômicos e patológicos. O GRÁFICO 2 mostra o desfecho

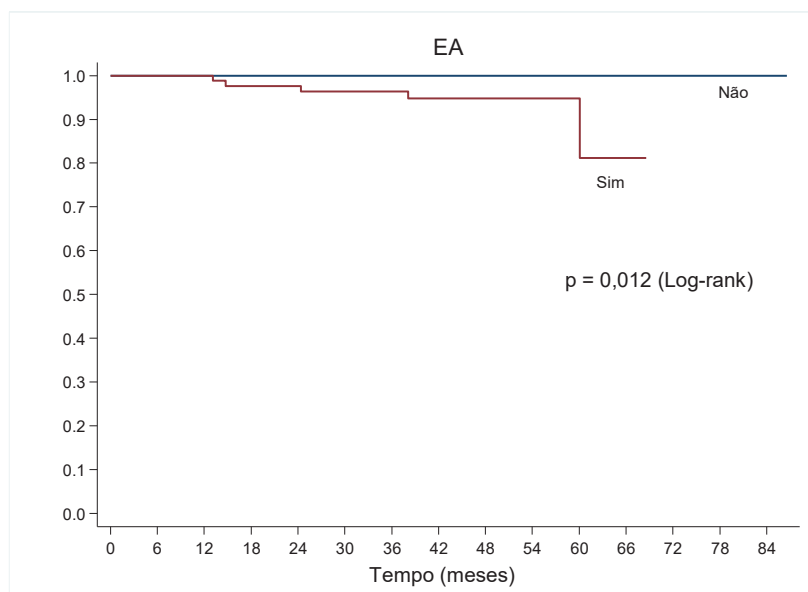
recidiva axilar ao longo do tempo comparando quem fez ou não linfadenectomia axilar.

TABELA 9: recidiva axilar entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos

Variável	Classificação	n	% de recidiva axilar	p*
Idade (anos)	< 50	88	2 (2,2%)	0,552
	≥ 50	80	3 (3,7%)	
Estadio clínico	2a	17	0 (0%)	0,397
	2b	87	1 (1,1%)	
	3a	50	2 (4%)	
	3b	14	2 (14,8%)	
Subtipo	HER 2 super expresso	14	0 (0%)	0,381
	Triplo -	29	0 (0%)	
	Luminal	93	3 (21,4%)	
	Luminal HER	26	2 (6,8%)	
PAAF positivo	Não	61	2 (3,3%)	0,831
	Sim	107	3 (2,8%)	
EA	Não	85	0 (0%)	0,012
	Sim	83	5 (6%)	
LS positivo	Não	97	3 (3,1%)	0,944
	Sim/não encontrado	71	2 (2,8%)	
LMC positivo	Não	105	5 (4,9%)	0,076
	Sim/não encontrado	63	0 (0%)	
LN coincidentes (excluído “não se aplica”)	Não	52	3 (5,7%)	0,241
	Sim/não encontrado	91	2 (2,2%)	
Nº de LN positivos	0	43	2 (4,6%)	0,685
	1 a 10	43	3 (7%)	
	> 10	11	0 (0%)	

FONTE: tabela do autor.

GRÁFICO 2: Recidiva axilar ao longo do tempo de acordo com preservação ou esvaziamento axilar



FONTE: gráfico do autor.

4.3.3 Sobrevida livre de doença a distância

Foram observadas 28/168 (16,6%) recorrências a distância em um tempo médio de 49 meses. O principal sítio foi ósseo (9/28 - 32,1%) seguido de pulmão (7/28 - 25%) e sistema nervoso central (6/28 - 21,4%). Em 12/28 (42,8%) ocorrências havia metástase em dois sítios. A análise de sítios de recorrência a distância foi prejudicada devido ao preenchimento incompleto de prontuários quando a paciente apresentava mais de 2 sítios. Foram classificadas como múltiplos sítios de metástase 7/28 (25%).

Para o desfecho sobrevida livre de doença a distância foi observada associação significativa na queda em mulheres submetidas ao esvaziamento axilar em comparação com apenas dissecação seletiva e linfonodo sentinela e quanto a presença de linfonodo sentinela positivo ou não encontrado. A TABELA 10 apresenta a distribuição de recorrências a distância nos grupos prognósticos. Os GRÁFICOS 2 e 3 ilustram sobrevida livre de doença a distância em pacientes submetidas ou não ao esvaziamento axilar e com linfonodo sentinela positivo/não encontrado ou negativo.

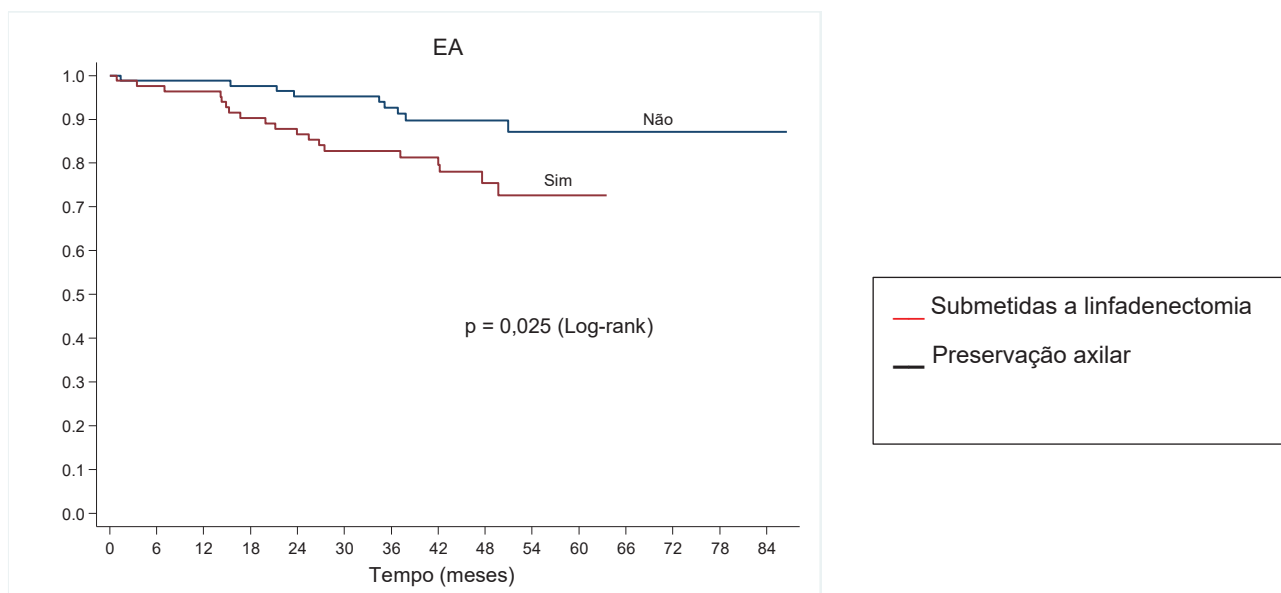
TABELA 10: recidiva a distância entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos

Variável	Classificação	n	% de recidiva a distância	p*
Idade (anos)	< 50	88	15 (17%)	0,993
	≥ 50	80	13 (16,2%)	
Estadio clínico	2a	17	1 (5,8%)	0,164
	2b	87	12 (13,8%)	
	3a	50	11 (22%)	
	3b	14	4 (28,6%)	
Subtipo	Triplo -	29	4 (13,7%)	0,860
	HER 2 super expresso	14	2 (14,2%)	
	Luminal	93	15 (16,1%)	
	Luminal HER	26	7 (26,9%)	
PAAF positivo	Não	61	7 (11,4%)	0,219
	Sim	107	21 (19,6%)	
EA	Não	85	9 (10,5%)	0,025
	Sim	83	19 (22,9%)	
LS positivo	Não	97	11 (11,3%)	0,027
	Sim/não encontrado	71	17 (23,9%)	
LMC positivo	Não	105	16 (15,2%)	0,437
	Sim/ não encontrado	63	12 (19%)	
LN coincidentes (excluído "não se aplica")	Não	52	11 (21,2%)	0,261
	Sim/não encontrado	91	13 (14,2%)	

Nº de LN positivos	0	43	7 (16,3%)	
	1 a 10	43	8 (18,6%)	
	> 10	11	5 (45,5%)	0,308

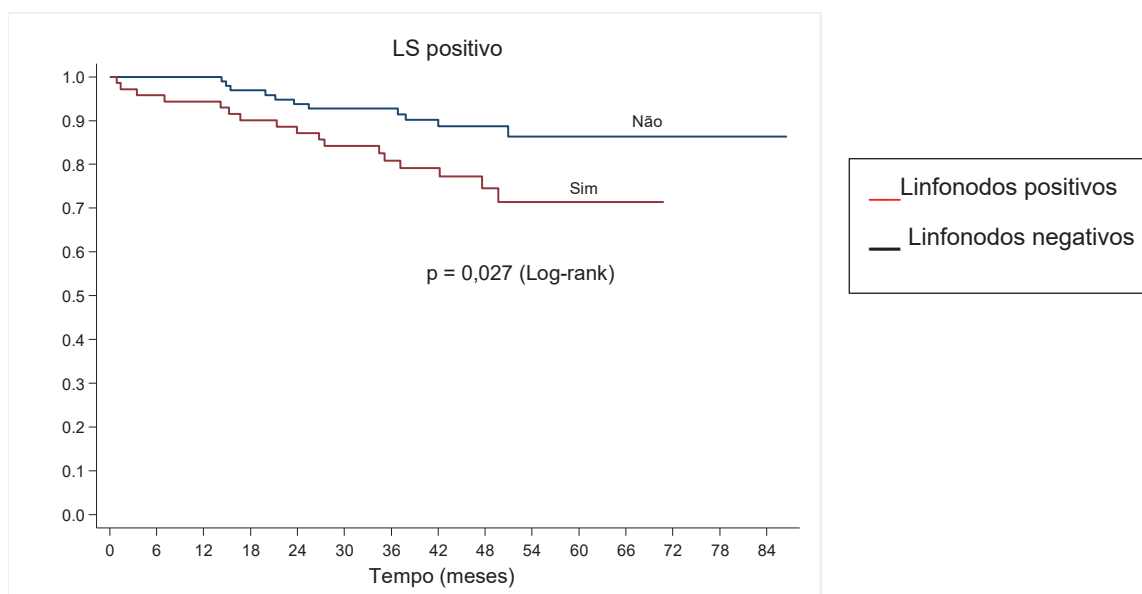
FONTE: tabela do autor.

GRÁFICO 3: Recidiva a distância ao longo do tempo de acordo com preservação ou esvaziamento axilar



FONTE: gráfico do autor.

GRÁFICO 4: Recidiva a distância ao longo do tempo de acordo com status do LS



FONTE: gráfico do autor.

4.3.4 Sobrevida global e específica

Durante o período de observação ocorreram 10 óbitos, sendo 5 confirmados por câncer de mama e 5 de causa indeterminada. A dificuldade em encontrar a certidão de óbito e certidão de óbito preenchida de forma incorreta impossibilitaram a determinação das causas de óbito não descritas no estudo, dificultando a avaliação do desfecho sobrevida global específica.

Observa-se uma menor sobrevida global em pacientes com câncer de mama triplo negativo, PAAF axilar positivo, submetidas a esvaziamento axilar e linfonodo axilar positivo independente do método de identificação. Não foi observado associação de sobrevida global e específica e coincidência entre linfonodo sentinela e marcado com carvão.

O estadiamento clínico provou ser o principal fator prognóstico na associação a menor sobrevida global e sobrevida específica com significância estatística (teste log-rank $p < 0,05$). Houve associação significativa na queda de sobrevida global em mulheres submetidas ao esvaziamento axilar. A TABELA 11 demonstra a distribuição dos óbitos entre os fatores patológicos e anatômicos. Os Gráficos 4 e 5 demonstram a sobrevida global e sobrevida específica ao longo do tempo entre os estádios clínicos.

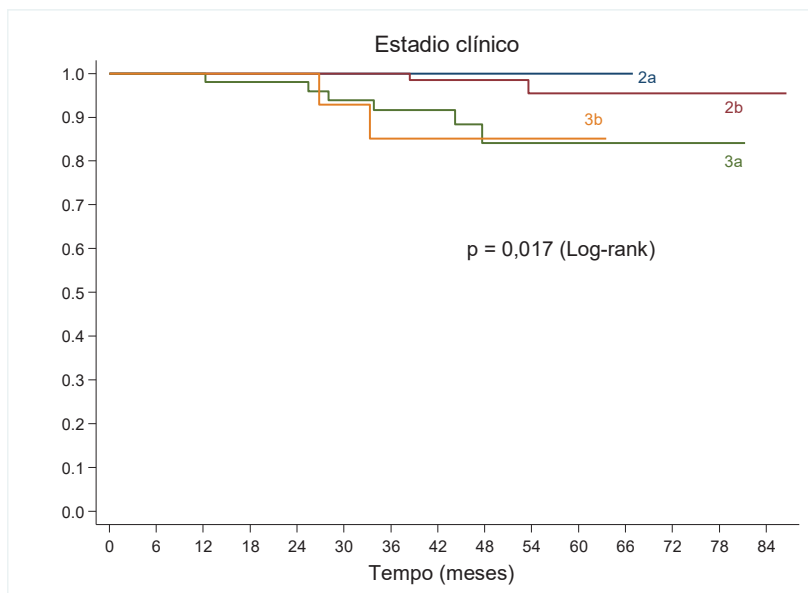
TABELA 11: Óbito entre os fatores prognósticos patológicos e anatômicos

Variável	Classificação	n	% de óbito	p*
Idade (anos)	< 50	88	5 (5,7%)	0,867
	≥ 50	80	5 (6,3%)	
Estadio clínico	2a	17	0 (0%)	0,017
	2b	87	2 (2,3%)	
	3a	50	6 (12%)	
	3b	14	2 (14,3%)	
Subtipo	Luminal HER	26	1 (3,8%)	0,414
	Luminal	93	5 (5,4%)	
	HER 2 super expresso	14	1 (7,1%)	
	Triplo -	29	3 (10,3%)	
PAAF positivo	Não	61	3 (4,9%)	0,694
	Sim	107	7 (6,5%)	
EA	Não	85	2 (2,4%)	0,035
	Sim	83	8 (9,6%)	
LS positivo	Não	97	4 (4,1%)	0,211
	Sim/não encontrado	71	6 (8,5%)	
LMC positivo	Não	105	5 (4,8%)	0,357
	Sim/ não encontrado	63	5 (7,9%)	
LN coincidentes (excluído “não se aplica”)	Não	52	3 (5,8%)	0,579
	Sim/não encontrado	91	4 (4,4%)	

Nº de LN positivos	0	43	3 (7,0%)	
	1 a 10	43	4 (9,3%)	
	> 10	11	2 (18,2%)	0,474

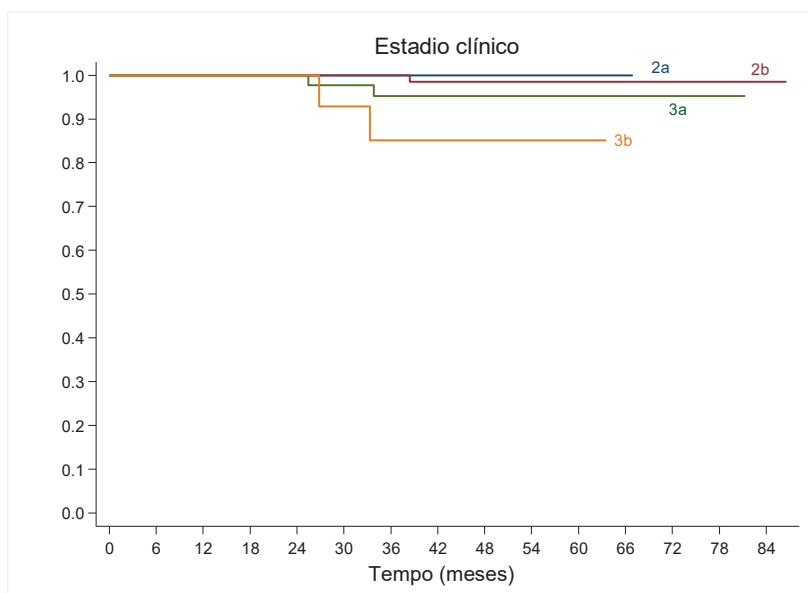
FONTE: tabela do autor.

GRÁFICO 5: Sobrevida global ao longo do tempo de acordo com o estadiamento clínico.



FONTE: gráfico do autor.

GRÁFICO 6: Sobrevida específica ao longo do tempo de acordo com o estadiamento clínico.



FONTE: gráfico do autor.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo demonstramos a utilização do carvão a 4% como alternativa para marcação de linfonodos axilares antes da terapia sistêmica neoadjuvante com a intenção de melhorar as taxas de falso negativo como é feito no estudo *target axillary dissection* (CAUDLE et al., 2016). Além disso, o estudo demonstra os desfechos oncológicos em 49 meses de seguimento médio em mulheres submetidas a dissecação axilar seletiva, o que é inédito.

A distribuição de acordo com as características clínico-patológicas é compatível com pacientes com doenças avançadas que serão submetidas a TSN (DAGNONI et al., 2016), com destaque aos 18,3% de lesões triplo negativas que contém nossa amostra. Espera-se uma população com uma ocorrência maior de tumores Her2+ mas, por não ter disponibilidade de hibridização *in situ* para confirmação de superexpressão desta proteína (MENDES, 2018) isso não se observa.

A avaliação ultrassonográfica axilar é uma ferramenta imprescindível para o estadiamento e na decisão entre terapia sistêmica neoadjuvante ou cirurgia primária. Com uma sensibilidade de 92%, valor preditivo negativo de 92% e taxa de falso negativo de 8% em comparação com o linfonodo sentinela em cirurgias primárias (RADOSA et al., 2022), o exame sonográfico axilar tornou-se peça chave na semiologia do câncer de mama. Utilizamos a ultrassonografia para seleção dos linfonodos atípicos seguindo critérios pré estabelecidos (KELL et al., 2010) sem aguardar o resultado da PAAF para marca-los. A PAAF era realizada para guiar-nos na decisão de radioterapia adjuvante destas pacientes.

O material escolhido para a marcação linfonodal é o carvão por tratar-se de um material inerte, não absorvível e não passível de migração, tornando-se um material adequado para o que é proposto (CAVALCANTI et al., 2012). Além das qualidades técnicas existe a vantagem econômica. A marcação pré cirúrgica com carvão é mais barata quando comparada com o fio metálico em lesões não palpáveis quando precede a biópsia no mesmo procedimento (ROSE et al., 2003). Quando comparamos com o clipe metálico essa vantagem é ainda maior (SPAUTZ et al., 2020).

Um das vantagens de utilizar a dissecação axilar seletiva é aumentar a taxa de identificação do linfonodo de interesse. Ao aplicar os critérios do estudo ACOZOG Z1071 (BOUGHEY et al., 2013), G. Montagna et al. deixou de incluir em sua análise 18/255 (7%) (MONTAGNA et al., 2020). Considerando apenas o linfonodo pré marcado, a taxa de falha na identificação em nosso estudo foi 8/176 (4,5%) e, ao somarmos as duas técnicas, 3/176 (1,4%). Quando observamos estudos de dissecação axilar seletiva com as principais técnicas descritas chegamos a taxa de falso negativo de 4,3% (HARTMANN et al., 2018) com a utilização do clip e 3% (DONKER et al., 2015) com a semente de iodo.

A ausência de concordância entre o linfonodo marcado e o linfonodo sentinela nos trás a preocupação de que a utilização do linfonodo sentinela no cenário pós neoadjuvante seja insuficiente no manejo axilar destas pacientes. Encontramos na literatura uma concordância entre 62 a 80% (CAUDLE et al., 2015, 2016; SPAUTZ et al., 2020) e, de forma similar, em nossa casuística a concordância foi de 75,6%.

A decisão sobre realizar o esvaziamento axilar pode ser refinada com a utilização da marcação do linfonodo pré quimioterapia neoadjuvante. A ausência de concordância entre o linfonodo marcado com carvão e o linfonodo sentinela não necessariamente trás decisões diferentes sobre a linfadenectomia axilar. Por exemplo, mesmo não coincidentes os dois linfonodos separados podem ser positivos levando a decisão de esvaziamento axilar. Obtivemos taxa de concordância na decisão do esvaziamento axilar de 148/176 (81,4%) [Kappa: 0,67 (IC95%: 0,56 – 0,78)] se observarmos a decisão ampla. Ao considerarmos um linfonodo não encontrado como positivo, uma vez que ao não encontrar o linfonodo sentinela devemos seguir com a linfadenectomia axilar, a taxa de consonância na decisão do esvaziamento axilar é 133/176 (75,6%) [Kappa: 0,56 (IC95%: 0,46 – 0,66)] o que indica uma concordância moderada. Isso acontece devido a uma taxa de identificação do linfonodo sentinela com o azul patente inferior ao linfonodo marcado previamente.

Tornou-se essencial diagnosticarmos com precisão a presença de doença residual após a terapia neoadjuvante. Além da decisão sobre a linfadenectomia axilar, o refinamento da taxa de falso negativo pode auxiliar na decisão de adjuvância especialmente em pacientes com tumores triplo negativos e Her2 superexpresso. A adição de trastuzumab emtansine (T-DM1) em pacientes com

doença residual com superexpressão da proteína Her2 promove uma queda no risco de recorrência ou morte [HR = 0,51 IC 95% (0,38-0,67)] e [HR 0,43 IC 95% (0,22 – 0,82)] em quimioterapia a base de antracíclicos ou sem antracíclicos, respectivamente (MASUDA et al., 2021). Já no câncer de mama triplo negativo com doença residual pós neoadjuvância o benefício da adição de capecitabina em sobrevida global é 78,8% contra 70,3% [HR = 0.52 95% CI95% (0,30 – 0,90)] em mulheres que não tiveram adição desta medicação, bem como um benefício em sobrevida livre de doença de 69,8% contra 56,1% [(HR = 0,58 IC 95% (0,39 – 0,87)] (MASUDA et al., 2017).

A recorrência axilar é um evento raro e não deve ser o principal desfecho nas análises sobre manejo axilar. Em pacientes com linfonodo sentinela negativo ou com presença de micrometástase, a recorrência axilar em 42 meses de seguimento é de 0,7% (LANGER et al., 2005) e acontece com mais frequência nos primeiros 24 meses de seguimento (FISHER et al., 2002; FREDRIKSSON et al., 2002) . Em pacientes pós quimioterapia neoadjuvante cN1-2 não houve recorrência axilar em 132 pacientes consecutivos com seguimento mediano de 36 meses (WONG et al., 2021).

Pacientes com câncer de mama localmente avançado apresentam um pior prognóstico mesmo se submetidas a terapias adequadas. A sobrevida global em 60 meses de seguimento para estadio clínico 2B é 94,6 – 91,5%, para 3A é 91,5 – 68,6% e para 3B 84,4 – 33,3, de acordo com as curvas de sobrevida da *American Joint Committee on Cancer* 8ª edição (HORTOBAGYI et al., 2020). Em nossa casuística a sobrevida global para os estádios clínicos 2B, 3A e 3B foram 97, 88 e 87,5% respectivamente, com seguimento médio de 49 meses.

Comumente mulheres submetidas ao esvaziamento axilar apresentam um pior prognóstico (ARVOLD et al., 2011; FISHER et al., 1985; FREDRIKSSON et al., 2002; HORTOBAGYI et al., 2020). Isso acontece porque o número de linfonodos acometidos está relacionado inversamente a sobrevida específica e global e a presença de linfonodos comprometidos clinicamente que é a principal indicação de linfadenectomia. Encontramos uma mortalidade global e específica significativamente maior em pacientes submetidas a esvaziamento axilar (8/83 – 9,6%) quando comparadas as que fizeram apenas linfonodo sentinela e dissecação axilar seletiva (2/85 – 2,4%) $p= 0,035$.

Este estudo apresenta alguns pontos fracos: há a ausência de homogeneidade na amostra uma vez que algumas pacientes foram submetidas ao esvaziamento axilar pela suspeita clínica pré cirúrgica que não foi confirmada no anatomopatológico, pequeno número de pacientes para uma análise ampla e falta de um grupo controle submetido a biopsia de linfonodo sentinela seguindo os critérios do ACOZOG Z1071 (BOUGHEY et al., 2013).

Os pontos fortes desta análise são: o número de casos foi suficiente para confirmarmos que a utilização do carvão como marcador é aplicável, seguro e de baixo custo; é o primeiro estudo prospectivo avaliando desfechos oncológicos em dissecação axilar seletiva; e o estudo mostra o potencial de uma técnica de simples aplicação com os mesmos desfechos oncológicos esperados em outras técnicas de maior custo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sobrevida global, sobrevida específica por câncer de mama, sobrevida livre de doença a distância, recidiva local e recidiva axilar em pacientes submetidas a técnica de marcação do linfonodo axilar com suspensão de carvão a 4% pré terapia sistêmica neoadjuvante é semelhante as curvas de sobrevida da *American Joint Committee on Cancer* 8ª edição e, desta forma, uma ferramenta segura para pouparmos mulheres do esvaziamento axilar quando houver resposta axilar completa a terapia.

A taxa de concordância entre o linfonodo marcado com linfonodo sentinela foi moderada quando levamos em consideração a falha de algum método constatando a necessidade de um método suplementar ao linfonodo sentinela neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDREIS, D. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. **Breast**, v. 29, p. 55–61, 2016.
- ARVOLD, N. D. et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 29, p. 3885–3891, 2011.
- 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 3, p. 258–64, 20 jan. 2015.
- BONADONNA, G. et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 19, p. 1539–1545, 1990.
- BOUGHEY, J. C. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 14, p. 1455–1461, 2013.
- CABANAS, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, v. 39, n. 2, p. 456–466, 1977.
- CABIOĞLU, N. et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 10, p. 3030–3036, 2018.
- CANAVESE, G. et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 21, n. 1, p. 47–49, 1995.
- 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 Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, v. 35, n. 4, p. 221–225, 2016.
- CAUDLE, A. S. et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: A prospective feasibility trial. **JAMA Surgery**, v. 150, n. 2, p. 137–143, 2015.
- 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**, v. 34, n. 10, p. 1072–1078, 2016.
- CAVALCANTI, T. C. S. et al. Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: Avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 39, n. 6, p. 469–475, 2012.
- CESAR, L. M. et al. Câncer de mama e próstata no Brasil: análise epidemiológica / Breast cancer and prostate in Brazil: epidemiological analysis. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 66, n. 1u, p. 1, 2021.
- 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**, v. 22, n. 2, p. 377–382, 2015.
- CHUNG, A.; GIULIANO, A. E. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases**, v. 220, n. 3, p. 604–630.e6, 1994.
- DAGNONI, C. et al. Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 26, n. 4, p. 158–163, 2016.
- 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**, v. 261, n. 2, p. 378–382, 2015.
- DORNELLAS DE BARROS, A. C. S.; DE ANDRADE, D. A. Extended Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients who Achieve Complete Nodal Response with Neoadjuvant Chemotherapy. **European Journal of Breast Health**, v. 16, n. 2, p. 99–105, 2020.
- FISHER, B. et al. Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy with or without Radiation. **New England Journal of Medicine**, v. 312, n. 11, p. 674–681, 14 mar. 1985.
- FISHER, B. et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, 2002.
- FLORES-FUNES, D. et al. The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. **Cirurgía Española (English Edition)**, v. 98, n. 9, p. 510–515, 2020.
- FREDRIKSSON, I. et al. Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. **British Journal of Surgery**, v. 89, n. 7, p. 902–908, 2002.
- FUSCO, R. et al. Procedures for location of non-palpable breast lesions: a systematic review for the radiologist. **Breast cancer (Tokyo, Japan)**, v. 21, n. 5, p. 522–531, 2014.
- GALVAO, N. D. et al. Boletim Epidemiológico de Câncer Colorretal. **Boletins Epidemiológicos De Câncer: Descrição Dos Principais Tipos**, n. January, p. 15–17, 2021.
- HALSTED, W. S. the Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed At the Johns Hopkins Hospital From June, 1889, To January, 1894. **Annals of Surgery**, v. 20, p. 497–555, 1894.
- HARLOW, S. P. et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative bre. **Annals of Surgery**, v. 241, n. 1, p. 48–54, 2005.
- HARTMANN, S. et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 44, n. 9, p. 1307–1311, 2018.
- HARVEY, J. R. et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi-centre, open-label cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 169, n. 3, p. 531–536, 2018.
- HENKE, G. et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): Study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial.

Trials, v. 19, n. 1, p. 1–28, 2018.

HORTOBAGYI, G. N. et al. **AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition**. [s.l.: s.n.].

ITANI, M.; WHITMAN, G. J. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla: Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al (Univ of Sydney, Australia; Breast Cancer Screening Program, . **Breast Diseases**, v. 23, n. 2, p. 142–143, 2012.

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**, v. 15, n. 2, p. 462–471, 2008.

KAHLER-RIBEIRO-FONTANA, S. et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 47, n. 4, p. 804–812, 2021.

KELL, M. R. et al. Outcome of axillary staging in early breast cancer: A meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 120, n. 2, p. 441–447, 2010.

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**, v. 14, n. 7, p. 609–618, 2013.

LANGER, I. et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. **Annals of Surgery**, v. 241, n. 1, p. 152–158, 2005.

LEE, J. et al. 5-year oncological outcomes of targeted axillary sampling in pT1-2N1 breast cancer. **Asian Journal of Surgery**, v. 42, n. 6, p. 681–687, 2019.

LIM, G. H. et al. Initial results of a novel technique of clipped node localization in breast cancer patients postneoadjuvant chemotherapy: Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique (SMART trial). **Cancer Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1978–1985, 2020.

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**, v. 23, n. 12, p. 2694–2702, 2005.

MASUDA, N. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 2017.

MASUDA, N. et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 22, p. 2147–2159, 2021.

MATTEIS, A. DE et al. Multimodal Treatment Strategy for Locally Advanced Breast Cancer. **Journal of Chemotherapy**, v. 10, n. 6, p. 476–483, 18 jan. 1998.

MENDELSON, E. B.; BERG, W. A.; MERRITT, C. R. B. Toward a standardized breast ultrasound lexicon, BI-RADS: Ultrasound. **Seminars in Roentgenology**, v. 36, n. 3, p. 217–225, 2001.

MENDES, J. M. D. Classificação automática da expressão HER2 em imagens de hibridização in situ de tecido mamário. **Universidade de Lisboa - Faculdade de Ciências (Departamento de Física)**, p. 43, 2018.

MICHAEL, S.; CHARIKLEIA, S.; KONSTANTINOS, K. Lymphedema and breast cancer: A review of the literature. **Breast Cancer**, v. 18, n. 3, p. 174–180, 2011.

- MONTAGNA, G. et al. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 27, n. 11, p. 4515–4522, 2020.
- NEWMAN, E. A. et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. **Annals of Surgical Oncology**, v. 14, n. 10, p. 2946–2952, 2007.
- OLIVEIRA, M. L. DE. Bases metodológicas para estudos de. v. 27, n. 5, p. 585–595, 2014.
- PARK, S. et al. Feasibility of charcoal tattooing of cytology-proven metastatic axillary lymph node at diagnosis and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Cancer Research and Treatment**, v. 50, n. 3, p. 801–812, 2018.
- PERLOFF, M.; LESNICK, G. J. Chemotherapy Before and After Mastectomy in Stage III Breast Cancer. **Archives of Surgery**, v. 117, n. 7, p. 879–881, 1982.
- 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**, v. 22, n. 13, p. 4241–4246, 2015.
- RADOSA, J. C. et al. Preoperative Sonographic Prediction of Limited Axillary Disease in Patients with Primary Breast Cancer Meeting the Z0011 Criteria : an Alternative to Sentinel Node Biopsy ? 2022.
- ROSE, A. et al. Carbon localisation of impalpable breast lesions. **Breast**, v. 12, n. 4, p. 264–269, 2003.
- SCHICK, P. et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 278–282, 1983.
- SEROISKA, M. A.; LENZI, L.; WIENS, A. Cost of the Disease in Patients with Breast Cancer Treated with Tamoxifen. v. 65, n. 2, 2019.
- SHEN, J. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. **Cancer**, v. 109, n. 7, p. 1255–1263, 2007.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 1, p. 7–30, 2017.
- SISO, C. et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 3, p. 784–791, 2018.
- SPAUTZ, C. C. et al. Marking axillary nodes with 4% carbon microparticle suspension before neoadjuvant chemotherapy improves sentinel node identification rate and axillary staging. **Journal of Surgical Oncology**, v. 122, n. 2, p. 164–169, 2020.
- STRAVER, M. E. et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **British Journal of Surgery**, v. 97, n. 8, p. 1226–1231, 2010.
- SVANE, G. A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. **Acta Radiologica - Series Diagnosis**, v. 24, n. 2, p. 145–151, 1983.

- SWARNKAR, P. K. et al. The evolving role of marked lymph node biopsy (Mlnb) and targeted axillary dissection (tad) after neoadjuvant chemotherapy (nact) for node-positive breast cancer: Systematic review and pooled analysis. **Cancers**, v. 13, n. 7, 2021.
- TAYEH, S. et al. Reflector-guided localization of non-palpable breast lesions: The first reported european evaluation of the SAVI SCOUT® system. **Anticancer Research**, v. 40, n. 7, p. 3915–3924, 2020.
- 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**, v. 45, n. 18, p. 3124–3130, 2009.
- WOLMARK, N. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, v. 15212, n. 30, p. 96–102, 2001.
- WONG, S. M. et al. Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 28, n. 5, p. 2621–2629, 2021.
- WOODS, R. W. et al. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. **Academic Radiology**, v. 26, n. 6, p. 805–819, 2019.
- XING, Y. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. **British Journal of Surgery**, v. 93, n. 5, p. 539–546, 2006.
- YAGATA, H. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 13, n. 6, p. 471–477, 2013.

ANEXO 1 – 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 Budel da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a Senhora , portadora de doença mamária a participar de um estudo intitulado: Identificação do linfonodo previamente marcado com carvão ativado a 4% em pacientes com doença mamária 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 doença mamária. 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

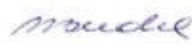

Lucas Budel – Participante

_____ Assinatura da
paciente

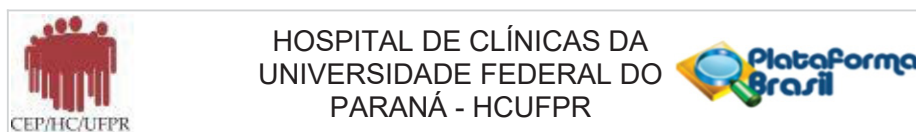
_____ Assinatura do
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR | CEP/SD
Rua General Carneiro, 181 | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80.060-900 |
cep@hc.ufpr.br - telefone (41) 3360-1041 - Fax (41)3360-1041

ANEXO 2 – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Plataforma Brasil		MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP	
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Identificação do linfocito previamente marcado com carvão ativado a 4% em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante		2. Número de Participantes da Pesquisa: 70	
3. Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 2. Ciências Biológicas			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Vincius Milani Budel			
6. CPF: 450.781.659-91		7. Endereço (Rua, n.º): CANDIDO HARTMANN 528 MERCES 1º andar CURITIBA PARANA 80730440	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (41) 3336-1243	10. Outro Telefone:
		11. Email: vbudel@hotmail.com	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: 05 / 11 / 2015		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH		13. CNPJ: 15.126.437/0024-30	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (61) 3255-8409		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: _____		CPF: 91854873920	
Cargo/Função: _____		 Prof. Dr. Eduardo Murilo Novak Gerente de Ensino e Pesquisa CHC/UFRP/EBSEH Assinatura: CRM 16521 - Matr: 2943966	
Data: 12 / 11 / 15			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica			

ANEXO 3 – PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP



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 - EBSERH

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

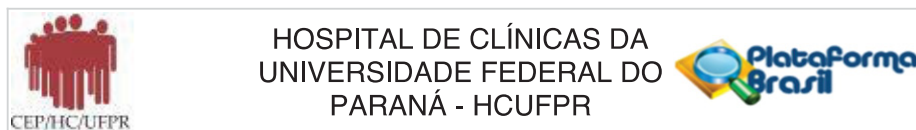
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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:

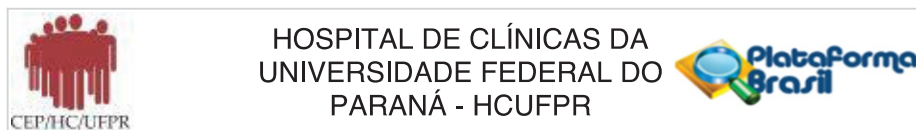
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional No 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados 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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_621840.pdf	23/05/2016 20:42:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_2.pdf	20/05/2016 19:43:00	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_resposta_2.pdf	20/05/2016 19:41:14	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Projeto_corrigido_conforme_CEP.pdf	12/04/2016 11:03:17	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Resposta_Pendencia.pdf	12/04/2016 11:02:48	Vinicius Milani Budel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	12/04/2016 11:02:23	Vinicius Milani Budel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	17/11/2015 12:46:34	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de	Declaracao_de_dissetacao_de_mestra	17/11/2015	Vinicius Milani	Aceito

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

Pesquisadores	do.pdf	12:46:15	Budel	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Vinicius.pdf	16/11/2015 11:57:46	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_guarda_de_matarial_biologico.pdf	08/11/2015 01:01:23	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_confidencialidade.pdf	08/11/2015 01:00:22	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_de_arquivo.pdf	08/11/2015 00:59:42	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_para_inicio_da_pesquisa.pdf	08/11/2015 00:59:05	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Encaminhamento_de_ata_de_aprovacao_do_projeto.pdf	08/11/2015 00:58:19	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_tornar_publico_os_resultados.pdf	08/11/2015 00:57:22	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_orientador_do_aluno.pdf	08/11/2015 00:56:34	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_uso_especifico_de_matarial.pdf	08/11/2015 00:56:07	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Concordancia_do_departamento_de_ginecologia.pdf	08/11/2015 00:55:17	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Concordancia_do_departamento_de_radiologia.pdf	08/11/2015 00:54:48	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Concordancia_do_departamento_de_patologia.pdf	08/11/2015 00:54:18	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Qualificacao_de_todos_os_pesquisadores_e_colaboradores.pdf	08/11/2015 00:53:58	Vinicius Milani Budel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_encaminhamento_do_presquisador.pdf	08/11/2015 00:53:23	Vinicius Milani Budel	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	08/11/2015 00:52:54	Vinicius Milani Budel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Porjeto_de_Pesquisa.docx	05/11/2015 23:22:26	Vinicius Milani Budel	Aceito

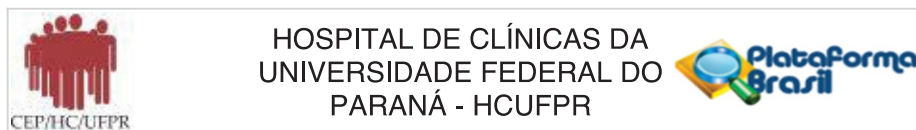
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

CURITIBA, 26 de Junho de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

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