

# Desfechos oncológicos da disseção axilar seletiva utilizando carvão a 4% como marcador

## *Oncological outcomes of selective axillary dissection with 4% carbon marking*

LUCAS ROSKAMP BUDEL<sup>1</sup> ; CLEVERTON CÉSAR SPAUTZ<sup>1</sup> ; MARIA HELENA LOUVEIRA<sup>2</sup> ; TERESA CRISTINA SANTOS CAVALCANTI<sup>3</sup>; ALESSANDRA CORDEIRO FORNAZARI<sup>1</sup> ; PLINIO GASPERIN JUNIOR<sup>1</sup> ; LEONARDO NISSEN<sup>1</sup> ; VINICIUS MILANI BUDEL<sup>1</sup> .

### R E S U M O

**Introdução:** O uso de marcadores na axila antes da terapia sistêmica neoadjuvante (TSN) é um tema controverso em mulheres com linfonodos (LN) acometidos. Diversos marcadores foram utilizados resultando em uma redução da taxa de falso negativo ao comparar com o linfonodo sentinela, melhorando a acurácia. Este estudo tem como propósito analisar os resultados oncológicos em mulheres que passaram por disseção axilar seletiva com marcação prévia à terapia sistêmica neoadjuvante (TSN) usando carvão a 4% e sua relação com o LN sentinela. **Métodos:** Foram selecionadas pacientes diagnosticadas com carcinoma invasivo de mama, apresentando estágios clínicos T1-4 e N1-2 submetidas à análise de LNs suspeitos e marcação pré TSN com carvão a 4%. Após o tratamento neoadjuvante, os LNs indicados com carvão foram excisados em um mesmo procedimento com o linfonodo sentinela. Os desfechos sobrevida global (SG), sobrevida específica (SE), sobrevida livre de doença a distância (SLDD), recidiva axilar (RA) e recidiva local (RL) foram catalogados. **Resultados:** Para a análise entre linfonodos marcados e linfonodo sentinela 176 pacientes foram incluídas com taxa de identificação de 95,4% do LN marcado. Para os desfechos oncológicos, cento e sessenta e oito pacientes foram analisadas em 49 meses de tempo mediano. O esvaziamento axilar foi omitido em 89 (50,6%) casos. Cinco/168 (2,9%) tiveram RA. Houve relação entre linfadenectomia axilar e RA (0 vs. 6% p=0,012). A SLDD foi 140/168 (83,3%), SG 158/168 (94%) e SE 158/163 (96,9%). **Conclusões:** O carvão se destaca como um marcador confiável, acessível e prático para disseção axilar seletiva. O evento RA não deve ser utilizada para análise após TSN uma vez que é um evento raro e não está relacionada a SG ou SLDD diretamente.

**Palavras-chave:** Tratamento Neoadjuvante. Câncer de Mama. Biópsia do Linfonodo Sentinela. Cirurgia Axilar. Disseção Axilar Seletiva.

### INTRODUÇÃO

Exames axilares antes da terapia sistêmica neoadjuvante (TSN) são uma ferramenta útil para o estadiamento e condução do tratamento do carcinoma mamário<sup>1-3</sup>. Contudo, após resposta clínica em linfonodos previamente comprometidos, houve incertezas que limitavam o uso do linfonodo sentinela (LS) devido a sua elevada taxa de falso negativo e sua baixa taxa de identificação<sup>4,5</sup>. Utilizando-se de artifícios como aumentar o número de linfonodos biopsiados, aplicação de imunoistoquímica e uso de duas formas de mapear o linfonodo sentinela, análises comprovaram uma taxa de falso negativo inferior a 10%<sup>6-8</sup>. Nestes estudos todas as pacientes foram submetidas a linfadenectomia, não sendo possível a avaliação dos desfechos oncológicos no cenário de preservação, além de não fornecer dados sobre recorrência axilar (RA).

A RA em mulheres que tiveram seu status axilar reduzido de positivo para negativo após TSN é entre 1,4 - 2,6%<sup>9,10</sup>. Contudo, a avaliação deste desfecho não é suficiente diante da nova demanda para baixar as taxas de falso negativo com a introdução de drogas adjuvantes quando não se obtém respostas patológicas completas<sup>11-13</sup>.

Aplicando técnicas para marcar um linfonodo suspeito pré TSN e o excisando após, há um incremento na confiabilidade da avaliação axilar sem a necessidade da linfadenectomia, com taxas de falso negativo entre 1,4 - 4,2%<sup>14-16</sup>. Algumas das barreiras para a utilização do clipe metálico neste métodos são o custo, a necessidade de radiologia intervencionista antes da cirurgia e a possibilidade de permanência do clipe após a cirurgia em poucas pacientes<sup>17-20</sup>. Buscando novas metodologias mais baratas ou de menor dificuldade técnica, outros materiais foram utilizados para a marcação ganglionar como o magseed<sup>®21</sup>, Radar/Infrared<sup>22</sup>, cliques visíveis a ultrassonografia<sup>14</sup> e pigmentação do linfonodo através de tinta ou carvão<sup>23-25</sup>.

O carvão é utilizado como marcador para lesões não palpáveis na mama há longa data<sup>26,27</sup> e se mostrou eficiente na marcação ganglionar pré TSN com taxas de identificação do linfonodo entre 96,4 - 100%<sup>23-25</sup>. As vantagens relatadas nesta técnica incluem a facilidade de identificação intraoperatória e a não necessidade de um procedimento invasivo de localização, reduzindo assim a carga para o paciente evitando o uso de materiais radioativos.

1 - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Tocoginecologia - Curitiba - PR - Brasil 2 - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Radiologia - Curitiba - PR - Brasil 3 - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Patologia - Curitiba - PR - Brasil

Esta análise tem por objetivo observar os resultados oncológicos em mulheres submetidas à dissecação axilar seletiva em associação ao linfonodo sentinela e avaliar sua segurança bem como avaliar a relação entre o linfonodo sentinela e o linfonodo marcado pré terapia sistêmica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo refere-se a uma coorte prospectiva de natureza longitudinal, conduzida em um único grupo de pacientes submetidos à dissecação axilar seletiva combinada com biópsia do LS, no contexto de carcinoma invasor mamário com evidências clínicas de comprometimento axilar e submetidos à terapia neoadjuvante. Os procedimentos foram realizados em estabelecimentos de saúde tanto públicos quanto privados situados em Curitiba, Paraná, durante o período de julho de 2014 a janeiro de 2019.

Foram selecionadas, para participação nesta coorte, pacientes diagnosticadas com carcinoma invasivo de mama confirmado por análise anatomopatológica, apresentando estágios clínicos T1-4 e N1-2. Foram excluídas do estudo pacientes que apresentavam metástases à distância no momento do diagnóstico, histologia diferente de carcinoma mamário invasor, histórico de biópsia cirúrgica de mama e/ou procedimentos cirúrgicos axilares prévios, antecedentes de outras neoplasias malignas, contraindicações clínicas à radioterapia, carcinomas inflamatórios e incapacidade de aderir ao acompanhamento médico regular.

Por se tratar de uma análise sobre avaliação axilar em pacientes com linfonodos axilares suspeitos, os casos de carcinoma mamário com axilas clinicamente negativas foram excluídos. Dessa forma, não há casos de câncer de mama T1 N0. Como o linfonodo sentinela é contraindicado em casos de carcinoma inflamatório, pacientes com esta apresentação clínica também não participaram do estudo.

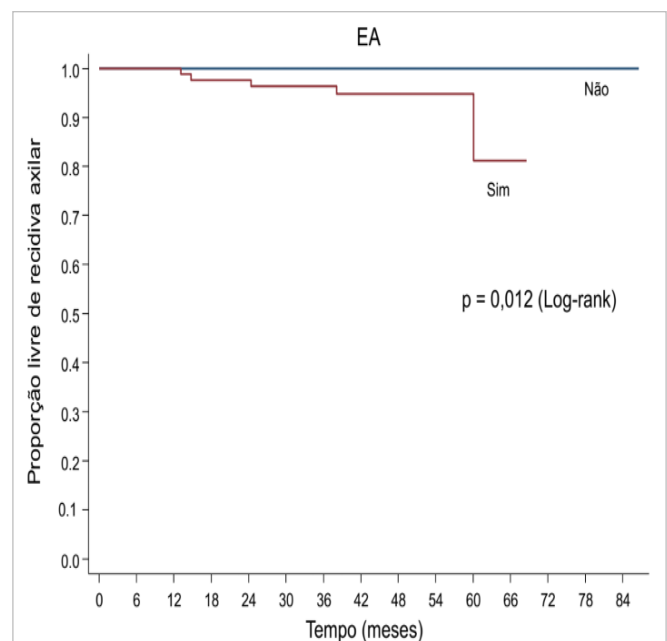
As informações coletadas foram organizadas em planilhas do programa Excel® na versão 2020. As variáveis quantitativas foram sumarizadas utilizando medidas de tendência central, bem como medidas de dispersão. Já as variáveis categóricas foram dispostas em termos de frequência e percentual. Para análise

comparativa entre subgrupos, foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para analisar o tempo até os eventos oncológicos, foram feitas curvas de Kaplan-Meier. O estudo de semelhança e causalidade entre os resultados foi realizado por meio do teste de Log-rank. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software Stata/SE versão 14.1, desenvolvido pela StataCorp LP®, localizada nos Estados Unidos.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal sob o número 510304.7.0000.0096.

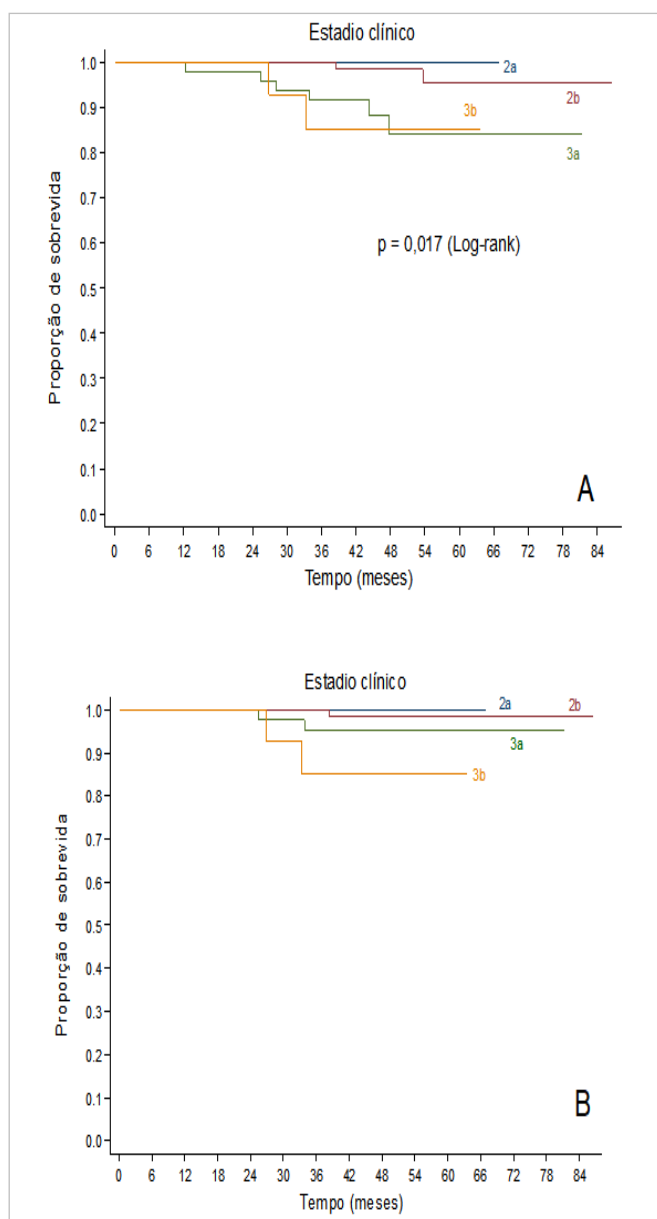
### Marcação linfonodal e cirurgia

Precedendo o início da terapia neoadjuvante, as pacientes foram submetidas a avaliação ultrassonográfica da axila do mesmo lado do tumor. Quando identificado algum linfonodo suspeito durante essa avaliação, procedeu-se à punção aspirativa por agulha fina para coleta de material citológico (Figura 1). No caso de identificação de mais de um linfonodo suspeito, priorizou-se a avaliação do linfonodo de maior diâmetro. Na mesma intervenção, foi realizada a marcação peri-linfonodal utilizando suspensão de carvão a 4%.



**Figura 1.** Ocorrência de recidiva axilar conforme preservação ou esvaziamento axilar. \*EA = esvaziamento axilar.

Após a conclusão do tratamento sistêmico, as pacientes passaram por uma reavaliação para determinar a extensão da resposta locorregional ao tratamento e, posteriormente, foram submetidas à intervenção cirúrgica. Durante o procedimento cirúrgico, após a administração da anestesia, foi aplicada uma injeção de 1-2ml de Corante Azul Patente V na região periareolar da mama, seguida por abordagem da axila. Durante esse procedimento, foram identificados e removidos os linfonodos corados pelo corante azul patente, bem como aqueles anteriormente marcados com a suspensão de carvão a 4% (Figura 2).



**Figura 2.** Sobrevida e estadio clínico, A: sobrevivida global; B: sobrevivida específica.

Durante a cirurgia uma avaliação patológica por congelação era realizada, e, assim, as pacientes eram direcionadas para o esvaziamento axilar ou não. Se o resultado patológico intraoperatório fosse positivo, indicando a presença de células cancerosas, procedia-se à linfadenectomia, com a remoção de pelo menos 10 linfonodos da cadeia axilar, visualizando as estruturas anatômicas que limitam os níveis 1 e 2 de Berg. Por outro lado, se o resultado fosse negativo, indicando ausência de células cancerosas, a intervenção na axila era encerrada.

Após a intervenção cirúrgica, os espécimes foram imersos em frascos contendo formaldeído a 10%, onde permaneceram por um período superior a 24 horas. Em seguida, foram seccionados ao longo do seu eixo longitudinal em fatias de até 2mm de espessura e então processados para a análise histológica, incluindo microtomia (com corte de 4 micrômetros) e coloração com Hematoxilina e Eosina.

Para a análise citológica pré-tratamento sistêmico neoadjuvante, o material obtido através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi depositado em lâminas, secas ao ar e, logo, coradas pelo método May-Grünwald-Giemsa, sendo cobertas com lamínula. As análises foram realizadas utilizando um microscópio Nikon Eclipse E200 (Nikon Corporation, Tóquio, Japão) em ampliações de x40, x100 e x400. Esse processo permitiu uma avaliação detalhada das características morfológicas e citológicas das amostras, contribuindo para uma compreensão mais precisa da condição dos tecidos e células estudados.

## Seguimento

Os dados relevantes para análise estatística, obtidos dos prontuários, foram apontados com base no estadio clínico, conforme definido pelo sistema TNM<sup>28</sup>, bem como na classificação anatomopatológica tumoral e axilar, além dos resultados da imuno-histoquímica.

Dados sobre o estágio axilar foram coletados em dois momentos: antes da terapia sistêmica neoadjuvante, por meio de exames de imagem, categorizados com o prefixo "c"; e após a cirurgia e terapia sistêmica, através do resultado da patologia final, categorizado com o prefixo "yp".

Para uma correlação precisa entre o tempo decorrido e os desfechos oncológicos, foram registrados os seguintes dados: data da cirurgia, data do evento de interesse e data do último atendimento. O seguimento foi feito através de consultas médicas; duas consultas por ano nos primeiros dois anos e uma consulta anual até completar dez anos da data da cirurgia.

## RESULTADOS

Entre julho de 2014 e janeiro de 2019, um total de 181 mulheres foram submetidas à marcação axilar antes do tratamento neoadjuvante. Após, houve a exclusão de 5 pacientes devido à falta de dados adequados e de 8 pacientes devido à perda de seguimento. O número final de pacientes analisadas foi de 176 para identificação do linfonodo nos dois métodos empregados e 168 para desfechos oncológicos. Seis indivíduos não tiveram seus dados sobre imuno-histoquímica categorizados. As características demográficas da coorte do estudo estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição de características clínicas, patológicas e cirúrgicas.

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%
RE	170	Negativo	45	26,5%
		Positivo	125	73,5%

Variável	n válido	Classificação	n	%
RP	170	Negativo	56	32,9%
		Positivo	114	67,1%
HER2	170	Negativo	129	75,9%
		Positivo	41	24,1%
PAAF positivo	176	Não	63	35,7%
		Sim	113	64,2%
Esvaziamento axilar	176	Não	89	50,6%
		Sim	87	49,4%

Em relação ao esvaziamento axilar, este procedimento foi omitido em 89 casos (50,6%), enquanto suspeitas clínicas foram confirmadas em 113 casos (64,2%) por meio de PAAF.

Os eventos analisados incluíram recidiva local (RL), recidiva axilar (RA), sobrevida livre de doença à distância (SLDD), sobrevida global (SG) e sobrevida específica ao câncer de mama (SE). Quatro pacientes foram excluídas da análise devido à falta de dados sobre óbito por câncer de mama em suas declarações de óbito.

Na análise da taxa de detecção dos linfonodos marcados com carvão e do linfonodo sentinela, foram incluídas 176 pacientes. Houve insucesso no método de detecção do linfonodo sentinela em 31 de 176 casos (17,6%), enquanto o linfonodo marcado com carvão não foi identificado em 8 de 176 procedimentos (4,5%). A coincidência entre o linfonodo sentinela e o linfonodo marcado com carvão foi observada em 93 de 176 pacientes (52,8%), enquanto não houve coincidência em 44 de 176 casos (25%). Pelo menos um dos métodos não foi identificado em 39 de 176 cirurgias (22,1%), nenhuma cirurgia apresentou ausência de linfonodo identificado por ambos os métodos. A taxa de identificação dos linfonodos segundo o método está apresentada na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta a frequência e os percentuais de casos conforme os resultados anatomopatológicos do linfonodo sentinela (LS) e do linfonodo marcado com carvão (LMC), categorizando os linfonodos não encontrados como positivos na categoria "sim/não encontrado" e como negativos na categoria "não" para linfonodos livres de neoplasia. Este agrupamento foi realizado com o intuito de avaliar a decisão sobre a linfadenectomia axilar após a análise patológica, dado que, na ausência de linfonodos avaliados, a linfadenectomia axilar é indicada. Ao condensarmos os

linfonodos não encontrados com os linfonodos positivos, a concordância da amostra é de 148 em 176 casos (81,4%), com um coeficiente de concordância Kappa de 0,67 (IC95%: 0,56 – 0,78), indicando uma boa concordância.

**Tabela 2** - 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%

**Tabela 3** - 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

A distribuição dos desfechos oncológicos, os percentuais e a duração média e mediana do acompanhamento estão detalhados na Tabela 4. No grupo de pacientes examinadas, com um tempo mediano de acompanhamento de 49 meses, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a realização do esvaziamento axilar e a incidência de recidiva axilar (0/85 0% vs. 5/83 6%,  $p=0,012$ ). O Gráfico 1 apresenta a evolução da recorrência axilar no tempo, comparando os indivíduos submetidos ou não à linfadenectomia axilar. Foram identificados 7 eventos de recidiva local (RL) em um total de 168 pacientes analisadas, correspondendo a uma taxa de 4,1%.

O desfecho oncológico mais prevalente foi a recidiva à distância. A SLDD foi observada em 140 de 168 pacientes (83,3%). O sítio de recorrência mais frequente foi o osso, ocorrendo em 9 de 28 casos (32,1%), seguido pelo pulmão, presente em 7 de 28 casos (25%). Foi identificada uma associação significativa entre a recorrência à distância e o comprometimento de pelo menos um linfonodo após a terapia neoadjuvante (11,3% vs. 23,9%,  $p=0,027$ ), bem como entre a recorrência à distância e a realização do esvaziamento axilar (10,5% vs. 22,9%,  $p=0,025$ ).

Durante o acompanhamento, houve 10 óbitos entre as 168 pacientes analisadas, dos quais 5 foram secundários ao carcinoma mamário e 5 tiveram causa indeterminada. A análise do estadió clínico demonstrou ser o principal fator relacionado a uma menor SG e SE, com significância estatística (teste log-rank,  $p<0,05$ ), conforme ilustrado no Gráfico 2. Além disso, foi observada uma associação entre uma diminuição na SG em mulheres submetidas a linfadenectomia comparando com aquelas que não o realizaram (97,6% vs. 90,4%,  $p=0,035$ ), como apresentado na Tabela 5.

**Tabela 4** - Resultados oncológicos e medidas de tendências centrais de tempo.

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

**Tabela 5** - Associação entre óbito e fatores prognósticos.

Variável	Classificação	n	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%)	
Esvaziamento Axilar	Não	85	2 (2,4%)	0,035
	Sim	83	8 (9,6%)	

As dificuldades em localizar e obter as certidões de óbito, juntamente com a insuficiência das informações quando finalmente encontradas, tornaram-se um obstáculo considerável para determinar as causas de óbito não registradas no estudo, o que comprometeu significativamente a análise do desfecho de sobrevida global específica. Na classificação clínica pré-TSN, 147 (87,5%) mulheres foram categorizadas como cN1 e 21 (12,5%) como cN2, após a exclusão das pacientes por perda de seguimento. No subgrupo cN1, a ocorrência dos desfechos oncológicos mais relevantes foi de 3 (2%) para RA, 127 (86,4%) para SLD e 140 (95,2%) para SG. Ao

compararmos os principais desfechos oncológicos entre os subgrupos cN1 e cN2, observou-se uma associação significativa no desfecho SLD, favorecendo o grupo cN1 (86,4% vs. 62,9% -  $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Apresentamos a aplicação do carvão como marcador para linfonodos axilares antes da TSN e sua associação com o linfonodo sentinela, visando aprimorar as taxas de falsos negativos nas avaliações pós terapia sistêmica neoadjuvante, seguindo a abordagem adotada

no estudo Target Axillary Dissection<sup>15</sup>. Além disso, nosso trabalho revela os desfechos oncológicos em um período médio de 49 meses de acompanhamento em mulheres

submetidas à dissecação axilar seletiva utilizando o carvão a 4% como marcador, apresentando uma contribuição pioneira para esse campo de pesquisa.

**Tabela 6** - Associação entre status axilar pré terapia sistêmica e desfechos oncológicos.

Status Axilar Clínico	Desfecho	Classificação	n (%)	p*
cN1	Recidiva Axilar	Não	144 (98)	0,078
		Sim	3 (2)	
cN2	Recidiva Axilar	Não	19 (90,5)	0,003
		Sim	2 (9,5)	
cN1	Recidiva à distância	Não	127 (86,4)	0,003
		Sim	20 (13,6)	
cN2	Recidiva à distância	Não	13 (62,9)	0,069
		Sim	8 (38,1)	
cN1	Óbito	Não	140 (95,2)	0,069
		Sim	7 (4,8)	
cN2	Óbito	Não	18 (85,7)	0,069
		Sim	3 (14,3)	

O carvão foi selecionado como material para a marcação linfonodal devido às suas características de ser estático, não absorvível e inerte, tornando-o adequado para o propósito pretendido uma vez que não é passível de migração<sup>29</sup>. Além das suas vantagens técnicas, há também benefícios econômicos associados. A marcação para lesões não palpáveis com carvão é mais econômica em comparação com o uso de fio metálico quando realizado no mesmo procedimento de biópsia<sup>30</sup>. Essa vantagem se torna ainda mais evidente quando comparada ao clipe metálico, com um custo aproximado de US\$ 70 (US\$ 60 para biópsia guiada por ultrassom e procedimento de marcação, e US\$ 10 para o carvão a 4%) no contexto brasileiro<sup>23</sup>. Além disso, o carvão oferece uma alternativa ao uso da semente de I125, que apresenta potenciais riscos relacionados à exposição à radiação e requer equipamentos especializados e pessoal treinado para implantação e remoção<sup>31</sup>. Assim como o clipe metálico, as sementes podem se deslocar ligeiramente após a implantação, o que pode dificultar a localização da lesão durante a cirurgia<sup>32-35</sup>. A taxa de identificação do carvão como marcador em nosso estudo foi 95,4%, superior à taxa do clipe metálico<sup>6,15</sup>.

Observou-se uma maior recorrência a distância nas pacientes com maior acometimento axilar pré-TSN (13,6% vs. 38,1% -  $p < 0,05$ ) comparando cN1 com cN2.

É importante notar que o correto estadiamento antes do início do tratamento é ferramenta importante na determinação do prognóstico além da imunoistoquímica, grau histológico e plataforma genômica<sup>28</sup>. Embora o acometimento pós-TSN tenha importância na escolha do tratamento adjuvante<sup>11,12</sup>.

A ocorrência de recidiva axilar é um desfecho pouco comum e, portanto, não deve ser considerado como o evento primário nas análises do manejo axilar. Em pacientes com status axilar negativo ou com micrometástases linfonodais, a taxa de recorrência axilar em um acompanhamento de 42 meses é de apenas 0,7%<sup>36</sup>, sendo mais frequente nos primeiros 24 meses de seguimento<sup>37,38</sup>. É relevante notar que mulheres submetidas a linfadenectomia axilar frequentemente apresentam piores prognósticos<sup>28,38-40</sup>, 6% da nossa amostra submetida a linfadenectomia apresentou recorrência regional ao passo que não houve RA no grupo que fez cirurgia axilar conservadora. Isso se deve ao fato de que o número de linfonodos afetados está inversamente associado à sobrevida específica por câncer de mama (SE) e à sobrevida global (SG), sendo a persistência de doença regional o principal motivo para a realização da linfadenectomia.

A decisão sobre a realização do esvaziamento axilar pode ser aprimorada com a marcação do linfonodo antes da quimioterapia neoadjuvante. A ausência de

concordância entre o linfonodo marcado com carvão e o linfonodo sentinela não necessariamente altera a decisão sobre a linfadenectomia axilar. Por exemplo, mesmo que não coincidam, ambos os linfonodos podem ser positivos, levando à decisão de esvaziamento axilar. Observamos uma taxa de concordância na decisão de esvaziamento axilar de 148 em 176 casos (81,4%), com um coeficiente Kappa de 0,67 (IC95%: 0,56 – 0,78), indicando uma boa concordância quando se considera a decisão ampla, todavia, a alta taxa de não identificação do LS, 17,6% nesta coorte, pode ser atenuada com a marcação pré terapia sistêmica.

Este estudo apresenta algumas limitações: a amostra não é homogênea, visto que algumas pacientes foram submetidas ao esvaziamento axilar devido à suspeita clínica pré-cirúrgica que não foi confirmada no exame anatomopatológico; o número reduzido de pacientes limita a avaliação de subgrupos; e a falta de um grupo controle conforme os critérios do estudo ACOZOG Z1071, ou seja, com dupla marcação e remoção de pelo menos 3 linfonodos<sup>6</sup>. Além disso, terapias pós neoadjuvancia não eram realizadas na época de recrutamento do estudo, desta forma uma das dúvidas sobre o benefício redução do falso negativo na avaliação axilar não pode ser testada.

A adição de outras drogas após a neoadjuvância tem se tornado alvo de pesquisas e, para selecionar pacientes que necessitam de mais terapia, escolhe-se quem não teve resposta patológica completa devido ao pior prognóstico nesse cenário<sup>41-44</sup>. Como resultado, o uso de inibidores da PARP<sup>45</sup> e inibidores de CDK 4/6<sup>13</sup> já faz parte do arsenal de terapias que podem ser individualizados para pacientes sem resposta patológica completa no tratamento de câncer de mama inicial. Para avaliar a redução de falso negativo na avaliação axilar após dissecação axilar seletiva tem impacto nessas pacientes novos estudos devem ser projetados com este propósito.

## CONCLUSÃO

A utilização do carvão como marcador em dissecação axilar seletiva é um material confiável, de baixo custo e de fácil identificação em 95,4% das cirurgias axilares. A taxa de RA em pacientes submetidas a marcação pré terapia sistêmica com carvão a 4% em 49 meses de seguimento foi 2,9%. Entre os eventos oncológicos a RA não deve ser utilizada para análise de avaliação axilar pós downstaging uma vez que é um evento raro e não necessariamente está relacionada a SG ou SLDD.

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of axillary marking prior to Neoadjuvant Systemic Therapy (NST) is a controversial matter regarding patients with positive Lymph Nodes (LN). Several methods were tested to make possible the decrease of false negative rate in comparison to sentinel lymph node adding more accuracy to the results. This study aims to evaluate the oncological outcomes in patients who had undergone selective axillary dissection with 4% carbon marking before TSN. **Methods:** A prospective study was performed with cT1-T4, cN1-N2 breast cancer patients classified as suspected LNs undergoing concomitant 4% carbon marking. After TSN, targeted LNs were identified and resected associated to the sentinel lymph node (SLN) biopsy. The oncological outcomes pointed out were overall survival (OS), causespecific survival (CSS), distant disease-free survival (DDFS), axillary recurrence (AR) and local recurrence (LR). **Results:** A total of 168 patients were evaluated for a median period of 49 months. The axillary emptying was reached in 89 (50.6%) cases. Five of 168 patients (2.9%) had axillary recurrence (AR). There was a significant link between axillary emptying and AR (0 vs. 6% p = 0.012). The DDFS was 140/168 (83.3%), OS 158/168 (94%) and CSS 158/163 (96.9%). **Conclusion:** The use of carbon marking in selective axillary dissection is a reliable low-cost method with simple execution. Among the oncological outcomes AR may not be considered for post downstaging axillary evaluation analysis since it is a rare event and not necessarily related to OS or DDFS.

**Keywords:** Breast Neoplasms. Sentinel Lymph Node. Carbon. Neoplasm Staging. Neoadjuvant Therapy.

## REFERÊNCIAS

1. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2694–702. doi: 10.1200/JCO.2005.05.188.
2. van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al.



- Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45(18):3124–30. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.001.
3. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):539–46. doi: 10.1002/bjs.5209.
  4. Yagata H, Yamauchi H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, Kajiura Y, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(6):471–7. doi: 10.1016/j.clbc.2013.08.014.
  5. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer*. 2007;109(7):1255–63. doi: 10.1002/cncr.22540.
  6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
  7. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
  8. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258–64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
  9. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso G, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(4):804–12. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
  10. Damin AP, Zancan M, Melo MP, Biazus JV, Classe JM, Loaec C, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):527–34. doi: 10.1245/s10434-020-08900-0.
  11. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, 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. *Ann Oncol*. 2021;32(22):2147–59. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011.
  12. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
  13. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, von Minckwitz G, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1005–14. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011.
  14. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, 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. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784–91. doi: 10.1245/s10434-017-6270-z.
  15. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, 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. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
  16. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary

- staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients the mari procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378–82. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.
17. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. 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 (Basel).* 2021;13(7):1539. doi: 10.3390/cancers13071539.
  18. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol.* 2019;26(6):805–19. doi: 10.1016/j.acra.2018.07.002.
  19. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1307–11. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.035.
  20. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, et al. The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. *Cir Esp (Engl Ed).* 2020;98(9):510–515. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.03.012.
  21. Harvey JR, Lim Y, Murphy J, Howe M, Morris J, Goyal A, et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi-centre, open-label cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):531–6. doi: 10.1007/s10549-018-4709-y.
  22. Tayeh S, Muktar S, Heeney J, Michell MJ, Perry N, Suaris T, et al. Reflector-guided localization of non-palpable breast lesions: The first reported european evaluation of the SAVI SCOUT® system. *Anticancer Res.* 2020;40(7):3915–24. doi: 10.21873/anticancer.14382.
  23. Spautz CC, Schunemann Junior E, Budel LR, Cavalcanti TCS, Louveira MH, Junior PG, et al. Marking axillary nodes with 4% carbon microparticle suspension before neoadjuvant chemotherapy improves sentinel node identification rate and axillary staging. *J Surg Oncol.* 2020;122(2):164–9. doi: 10.1002/jso.25928.
  24. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, Choy N, Lipson J, Ikeda D, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(8):2452–8. doi: 10.1245/s10434-019-07419-3.
  25. Park S, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim S Il, Cho YU, 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 Res Treat.* 2018;50(3):801–12. doi: 10.4143/crt.2017.210.
  26. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Estienne M, Moresco L, et al. Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *Eur J Surg Oncol.* 1995;21(1):47–9. doi: 10.1016/s0748-7983(05)80067-8.
  27. Svane G. A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1983;24(2):145–51. doi: 10.1177/028418518302400207.
  28. Hortobagyi GN, Connolly JL, Orsi CJD, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Definitions.* 2020.
  29. Cavalcanti TCS, Malafaia O, Nassif PAN, Skare TL, Ogata DC, Miguel MT, et al. Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: Non-palpable breast lesions marked with coal suspension: evaluation of anatomopathological aspects, viability of interpretation and inflammatory response. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012;39(6):469–75. doi: 10.1590/S0100-69912012000600005.
  30. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast.* 2003;12(4):264–9. doi: 10.1016/s0960-9776(03)00105-x.
  31. Gobardhan PD, Gavilá P, De Wall LL, van der Laan L, Ten Tije F, van der Meer DCH, et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(3):668–73. doi: 10.1093/annonc/mds475.

32. Houssami N, MacAskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.043.
33. Barentsz MW, Van Den Bosch MAAJ, Veldhuis WB, Van Diest PJ, Pijnappel RM, Witkamp AJ, et al. Radioactive seed localization for non-palpable breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100(5):582–8. doi: 10.1002/bjs.9068.
34. Kass R, Kumar G, Klimberg VS, Kass L, Henry-Tillman R, Johnson A, et al. Clip migration in stereotactic biopsy. *Am J Surg*. 2002;184(4):325–31. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00952-2.
35. Calhoun K, Giuliano A, Brenner RJ. Intraoperative loss of core biopsy clips: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):196–200. doi: 10.2214/AJR.07.2569.
36. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, 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. *Ann Surg*. 2005;241(1):152–8. doi: 10.1097/01.sla.0000149305.23322.3c.
37. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
38. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fornander T, et al. Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. *Br J Surg*. 2002;89(7):902–8. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02117.x.
39. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy with or without Radiation. *N Engl J Med*. 1985;312(11):674–81. doi: 10.1056/NEJM198503143121102.
40. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3885–91. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1105.
41. Andreis D, Bonardi S, Allevi G, Aguggini S, Gussago F, Milani M, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. *Breast*. 2016;29:55–61. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.003.
42. Laot L, Laas E, Girard N, Dumas E, Daoud E, Grandal B, et al. The prognostic value of lymph node involvement after neoadjuvant chemotherapy is different among breast cancer subtypes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):1–20. doi: 10.3390/cancers13020171.
43. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2007;25(28):4414–22. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823.
44. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):149–60. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1.
45. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.

Recebido em: 23/11/2023

Aceito para publicação em: 15/09/2024

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

Lucas Roskamp Budel

E-mail: lrbudel@gmail.com

