



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF.FERNANDO FIGUEIRA-

IMIP

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE INTEGRAL

MESTRADO

A ACURÁCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)

GUIADA POR ULTRASSONOGRRAFIA (USG) NA DETECÇÃO DO

COMPROMETIMENTO AXILAR PELO CÂNCER DE MAMA

MARIA CAROLINA GOUVEIA GONÇALVES DE OLIVEIRA

RECIFE-PE

Junho, 2019

A ACURÁCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)
GUIADA POR ULTRASSONOGRRAFIA (USG) NA DETECÇÃO DO
COMPROMETIMENTO AXILAR PELO CÂNCER DE MAMA

Dissertação a ser
apresentada ao colegiado da
pós-graduação em Saúde
Integral do Instituto de
Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira (IMIP)
para obtenção do Grau de
Mestre.

Mestranda: Maria Carolina Gouveia Gonçalves de Oliveira

Orientadora: Dra. Ariani Impieri Souza

Co-orientadora: Dra. Candice Amorim de Araújo Lima Santos

Linhas de Pesquisa:

Estudos epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos em urologia e ginecologia

Estudos epidemiológicos clínicos e cirúrgicos em oncologia

RECIFE-PE

Junho, 2019

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-036/2019
Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078

O48a Oliveira, Maria Carolina Gouveia Gonçalves de

A acurácia da punção aspirativa por agulha fina (paaf) guiada por ultrassonografia (usg) na detecção do comprometimento axilar pelo câncer de mama / Maria Carolina Gouveia Gonçalves de Oliveira. Orientadora: Ariani Impieri Souza. Coorientadora: Candice Amorim de Araújo Lima Santos – Recife: Do Autor, 2019.

104 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2019.

1. Neoplasias da mama. 2. Biópsia por agulha. 3. Linfonodo Sentinela. I. Souza, Ariani Impieri: orientadora. II. Santos, Candice Amorim de Araújo Lima: coorientadora. III. Título.

CDD 616.99449

PESQUISADORES

Maria Carolina Gouveia Gonçalves de Oliveira

Médica Mastologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

E-mail: carolinaggoliveira@gmail.com

Ariani Impieri de Souza

Médica Ginecologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

E-mail: ariani@imip.org.br

Candice Amorim de Araújo Lima Santos

Médica Oncologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Doutora em Saúde Integral pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

E-mail: candicel.s@icloud.com

RESUMO

Introdução: A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia (USG) no comprometimento axilar pelo câncer de mama tem sido sugerida como exame de baixo custo e rápida execução. Todavia sua real importância ainda não está definida. **Objetivo:** avaliar a acurácia da PAAF guiada por USG na detecção de comprometimento axilar no câncer mama e compará-la a outros métodos de avaliação da axila: palpação axilar (PA) e USG de axilas isolada. **Métodos:** realizou-se um estudo de acurácia, utilizando dados de pacientes com câncer de mama atendidas entre 2013 e 2017 em serviço de mastologia no Recife, Brasil. Calculou-se: sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da PA, da USG de axilas e da PAAF. Foi adotado como padrão-ouro o exame histopatológico (do linfonodo sentinela e/ou da dissecação axilar). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. **Resultados:** foram analisados 206 tumores. A PA foi verdadeiramente positiva em 34% dos casos, semelhante aos resultados obtidos para a USG de axilas (36,4%). Amenor incidência de falso-negativos foi encontrada para a PAAF guiada por USG (16,5%). O comprometimento axilar foi identificado em 82 (39,8%) dos casos. A PAAF guiada por USG foi realizada em 79 casos, dos quais, 51(64,5%) foram verdadeiro positivos e 13 (16,5%) foram falso-negativos. Analisando os resultados comparativos da PA, USG de axilas e PAAF guiada por USG com o padrão-ouro (resultado do exame histopatológico) foi observado que: a PA apresentou acurácia de 69,9% (95% IC 6,1-76,1), melhor que a USG de axilas, que teve acurácia de 68% (95% IC 61,1-74,3). A PAAF guiada por USG mostrou possuir alta especificidade (100%, 95% IC 81,9-100%) com VPP de 100% (95%

IC 94,3-100%), porém com baixo VPN (53,6%, 95% IC 33,9-72,5). O melhor VPN foi a da PA (59,7%, 95% IC 50,5-68,4), seguido da USG de axilas (59,1%, 95% IC 49,3-6,4). A acurácia da PAAF guiada por USG foi 83.5% (95% IC 73,5-91,0).

Conclusão: a boa acurácia da PAAF de axilas guiada por USG encontrada sugere ser este um exame promissor na investigação do comprometimento axilar pelo câncer de mama e possível aliado na definição de condutas pré-cirúrgicas.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Biópsia por agulha; Terapia Neoadjuvante; Linfonodo Sentinela; Ultrassonografia mamária.

ABSTRACT

Introduction: Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) in breast cancer has been suggested as a cost-effective exam and of quick performance to detect axillary involvement. However, its real importance is not yet defined.

Objective: To assess the accuracy of US-FNAC to detect axillary involvement in breast cancer and to compare with other methods of axilla assessment: Axillary palpation (AP) and isolated axillary ultrasound (A-US).

Method: An accuracy study was carried out, using the patients' with breast cancer data between 2013 and 2017 assisted at a mastology service in Recife, Brazil. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the AP, the A-US and US-FNAC. A histopathology result (sentinel lymph node and/or axillary dissection) was adopted as a gold standard. This study was approved by the Research Ethics Committee of the institution.

Results: 289 tumors were analyzed. The US-FNAC was performed in 142 (49.5%) cases and positive for malignancy in 74 (25.6%). The comparative results of AP, A-US and US-FNAC with histopathology result were analyzed in 206 cases. The US-FNAC showed high PPV (100%) and low NPV (53.6%). The accuracy of the US-FNAC was 83.5%.

Axillary involvement was identified by AP in 82 (39.8%) cases, while 96 (46.6%) cases were identified by A-US.

Conclusion: The good accuracy associated to the high specificity and the PPV of the US-FNAC suggests this to be a promising examination in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer and an ally to better define therapeutic conducts.

Keywords: Breast Neoplasms; Biopsy, Fine-Needle; Neoadjuvant Therapy; Sentinel Lymph Node; Ultrasonography, Mammary.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Por me ensinarem que apenas o trabalho e o estudo levam a grandes conquistas.

Aos pacientes,

Que confiam e depositam em mim a esperança de que dias melhores virão.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por compreender a ausência frequente.

A Vítor, meu marido, pelo apoio incondicional e por tornar minha vida mais leve.

À equipe da Mastologia do IMIP, pela ajuda e incentivo.

À Dra. Ariani, a melhor orientadora que eu poderia ter, pela paciência e confiança.

À Dra. Isabel, chefe e amiga, pelo apoio e oportunidades.

À Candice, pelas sugestões e críticas sempre pertinentes.

À Regina, por adotar meu trabalho e cuidar como se dela fosse.

Aos alunos do PIBIC, pela ajuda e empenho.

À Alessandra, minha amiga, por acreditar em mim.

Às amigas, Cátia, Joana e Marcella, por compartilharem as alegrias e angústias dessa vida de mestranda, sem vocês seria impossível.

Às amigas, Mariana, Luiza e Kássia, por se fazerem presentes.

Ao amigo João Paulo, pela ajuda em diversos momentos.

À equipe da Oncoclínica por entender e ajudar sempre que precisei.

À Ana Beatriz, pela disponibilidade sempre e pelas experiências compartilhadas.

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E TABELAS

Quadro 1	Categorias do BI-RADS®(5ª Edição, 2016).....	20
Fluxograma 1	Protocolo para avaliação axilar no Serviço de Mastologia do IMIP.....	31
Artigo 1 - Figura 1	Pacients' Fluxogram.....	62
Artigo 1- Tabela 1	Pacients and tumors characteristics in women with breast cancer assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013- 2017.....	63
Artigo1 - Tabela 2	Comparative results of AP, A-US and US-FNAC with a gold standard (histopathology) in the diagnosis of axillary involvement due to breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013-2017.....	64
Artigo 1 - Tabela 3	Sensitivity, specificity, accuracy and predictive values of the AP, A-US and US-FNAC with a gold standard (histopathology) in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013- 2017.....	65
Artigo 1 - Tabela 4	Level of agreement between AP, A-US and US-FNAC, with the gold standard (histopathology) in the diagnosis of breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013-2017.....	66

Artigo 2 – Quadro 1	Categorias do BI-RADS®(5ª Edição, 2016).....	71
Artigo 2 – Tabela 1	Características sociodemográficas das mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013 a 2017.....	75
Artigo 2 – Tabela 2	Características dos tumores em mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013-2017.....	76
Artigo 2 – Tabela 3	Associação das características tumorais e EC em mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013-2017.....	77
Artigo 2 – Tabela 4	Distribuição da classificaçãoBI-RADS®encontrada na primeira ultrassonografia realizada no serviço de mastologia do IMIPem mulheres com câncer de mama. Recife, Brasil, 2013-2017.....	78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR -do inglês, *American College of Radiology*

Bi-RADS® - do inglês, *Breast Imaging Report and Database System*

BLS – Biópsia de Linfonodo Sentinela

CA - Câncer

CDI – Carcinoma Ductal Invasivo

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CLI – Carcinoma Lobular Invasivo

DA – Dissecção Axilar

EF – Exame Físico

ECG - Eletrocardiograma

FA – Fosfatase Alcalina

GGT – Gama Glutamil Transferase

HER2 – do inglês, *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMIP – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MS – Ministério da Saúde do Brasil

PA – Palpação Axilar

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USG – Ultrassonografia

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

1.	INTRODUÇÃO.....	16
1.1.	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E FATORES DE RISCO	16
1.2	RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA.....	17
1.3.	O SISTEMA Bi-RADS®.....	18
1.5.	ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.....	22
1.6.	TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.....	23
2.	OBJETIVOS.....	29
2.1.	OBJETIVO GERAL	29
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3.	MÉTODOS.....	30
3.1.	DESENHO DO ESTUDO.....	30
3.2.	LOCAL DO ESTUDO.....	30
3.3.	POPULAÇÃO DO ESTUDO	32
3.4.	PERÍODO DA COLETA	32
3.5.	AMOSTRA.....	32
3.5.1.	CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	32
3.5.1.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.6.	PROCEDIMENTOS PARA CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES.....	33
3.7.	DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS.....	34
3.8.	COLETA DOS DADOS.....	39
3.9.	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	39
3.9.1.	PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	39
3.9.2.	ANÁLISE DOS DADOS	39
3.10.	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
4.	RESULTADOS.....	41
	ARTIGO 1.....	41
	ARTIGO 2.....	67
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
7.	APÊNDICES.....	94
	APÊNDICE 1 – SOLITAÇÃO DE DISPENSA DO TCLE	94
	APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	95
8.	ANEXOS.....	100
	ANEXO 1 – ESTADIAMENTO TNM.....	100
	ANEXO 2 – PARECER DO CEP	102

1. INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E FATORES DE RISCO

O câncer de mama é o mais frequente entre mulheres no mundo, atingindo aproximadamente 2 milhões de mulheres a cada ano, é o responsável por aproximadamente 15% das mortes femininas por câncer (1). A incidência de câncer de mama é mais alta em países desenvolvidos, porém, vem apresentando crescimento em todas as regiões do mundo (1). No Brasil, ainda é o mais comum entre mulheres e corresponde a 29% dos novos casos, em Pernambuco, são estimados 2.680 novos casos anualmente (2,3). Apesar de incomum, a população masculina também pode ser acometida pelo câncer de mama, numa proporção estimada de 1 caso, para cada 100 mulheres acometidas (2).

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama, com maior incidência após os 50 anos (2,4). Quando diagnosticado em estágios iniciais, é considerado um câncer de bom prognóstico, com maiores chances de cura. Apesar de muito estudado, ainda não existe um consenso universal para rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer de mama. O prognóstico é definido por diversos fatores como idade, estadiamento e características tumorais (5–7).

Dos cânceres de mama diagnosticados, em torno de 10% são considerados hereditários e estão associados a mutações genéticas familiares. Os indivíduos dessas famílias tendem a desenvolver a doença em idade mais jovem, com características mais agressivas, podendo ser bilateral, com casos de câncer de ovário associados e câncer de mama em homem (8,9).

1.2 RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA

Os objetivos primários do rastreamento do câncer de mama são: detecção de tumores pequenos - assintomáticos - e redução da mortalidade pela doença. Espera-se, ainda, um tratamento cirúrgico menos agressivo e menor necessidade de quimioterapia (10). Muito se tem debatido sobre o papel do exame físico nesse rastreamento (11).

Em países desenvolvidos, principalmente europeus, o exame físico (EF) possui um importante papel no rastreamento do câncer de mama, visto que, por tratar-se de locais onde o acesso aos serviços de saúde é amplo, em casos de achados suspeitos a investigação e o diagnóstico não seriam retardados (11,12). No Brasil, o EF das mamas, isoladamente, não tem força como rastreamento no câncer de mama (4,13). Apesar de existirem diversos questionamentos sobre o real benefício do rastreamento populacional com mamografia, ela ainda é o método mundialmente mais relevante no diagnóstico precoce do câncer de mama, com impacto na sobrevivência (10,14–16).

O Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda início do rastreamento com mamografia, em mulheres de baixo e moderado risco, bianualmente, dos 50 aos 69 anos de idade, baseado em dados provenientes de estudos europeus e americanos (13,15,17). De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia e Sociedade Brasileira de Radiologia, esse rastreamento deve ter um início mais precoce, anualmente e a partir dos 40 anos, visto que, em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, o câncer de mama tem-se mostrado crescente em populações

mais jovens, e a mamografia mostrou redução da mortalidade em pacientes a partir dessa faixa etária (10,14,18,19).

A ultrassonografia (USG) das mamas é recomendada em casos individualizados, principalmente como método complementar à mamografia em pacientes com mamas densas, quando utilizada individualmente não mostrou benefício como método de rastreamento no grupo de baixo risco (10,20). Existe ainda a ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas, que pode ser utilizada no rastreamento do câncer de mama, porém sua utilização está reservada às pacientes com alto risco de desenvolver a doença (6,10). Embora alguns estudos já mostrem benefício do seu uso na população de moderado risco, com aumento na detecção precoce e sobrevida (6,10) o assunto ainda é controverso, devido ao alto custo do exame e aos riscos associados ao uso do meio de contraste paramagnético, que ainda não estão bem definidos (21).

1.3. O SISTEMA Bi-RADS®

O Bi-RADS® (Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama – *Breast Imaging Report and Database System*, em inglês) representa a padronização mundial de linguagem e interpretação de resultados de exames de imagem, com tradução para diversos idiomas. Desenvolvido pelo *American College of Radiology* (ACR), foi globalmente aceito por todas as especialidades envolvidas no atendimento a doenças mamárias e aplicado a todas as modalidades radiológicas de exames de mama: mamografia, RNM e USG (22).

Após definição em conjunto com a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, o Bi-RADS® foi adotado, no

Brasil, como padrão de descrição de laudos, análise e conduta das lesões mamárias (22). De acordo com o Bi-RADS®, as imagens das lesões mamárias são classificadas em 7 categorias, de acordo com suas características (22,23). (Quadro 1)

Quadro 1. Categorias do Bi-RADS® (5ª edição - 2016)

CATEGORIA		MANEJO/ RECOMENDAÇÃO	CHANCE DE CÂNCER
0	Necessita imagem adicional ou exames complementares	Convocação para imagem adicional ou exames complementares	Não se aplica
1	Sem alterações, exame negativo	Rastreio de rotina	0%
2	Alterações benignas	Rastreio de rotina	0%
3	Alterações provavelmente benignas	Segmento com menor intervalo, 6 meses ou menos	$\leq 2\%$
4	Alterações suspeitas	Biópsia	4a. baixa suspeição $>2\%$ e $\leq 10\%$ 4b. suspeição moderada $>10\%$ e $\leq 50\%$ 4c. alta suspeita $>50\%$ e $\leq 95\%$
5	Alterações altamente sugestivas de malignidade	Biópsia	$\geq 95\%$
6	Alterações com diagnóstico histopatológico de câncer	Tratamento apropriado	Não se aplica

1.4. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O exame físico é capaz de trazer informações importantes sobre o câncer de mama, quando realizado por profissional habilitado em uso de técnica adequada, visto que é a primeira ferramenta diante da queixa da paciente, possuindo acurácia ainda maior quando associado à mamografia (11,24). O tamanho tumoral e a suspeita de comprometimento axilar podem ser estimados no exame físico e fornece subsídios necessários para prosseguir com exames de estadiamento e definir o método mais adequado para o diagnóstico histológico (25).

Quando existe a suspeita de um câncer de mama, seja por um exame de rastreio ou por presença de tumoração com manifestações clínicas, faz-se necessária a realização de uma biópsia para esclarecimento diagnóstico. Para tumores palpáveis ou não a biópsia por agulha grossa (core biópsia) consolidou-se como melhor método para diagnóstico histológico (25,26). Menos invasiva que as biópsias cirúrgicas convencionais, é capaz de obter fragmentos tumorais para definição de tipo histológico, sendo o mais comum o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI), em torno de 90% dos casos e o segundo mais comum o Carcinoma Lobular Invasivo (CLI), responsável por aproximadamente 10% dos casos (4,27,28).

Existe ainda a classificação molecular do câncer de mama, que se baseia em metodologias: imuno-histoquímicas, microdissecção a laser, uso de microarranjos de DNA e sequenciamento de última geração, permitindo nomear e classificar tumores de mama baseando-se em expressão proteica e de genes para estabelecer assinaturas genéticas preditivas de bom ou mau prognóstico, de alta ou baixa possibilidade de resposta aos tratamentos disponíveis (4,29,30).

O perfil prognóstico imuno-histoquímico avalia o tumor em relação aos receptores de estrogênio, progesterona e o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2, do inglês, *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER-2), classificando-os como: receptores hormonais positivos, HER2 positivos e triplo negativos, relacionados aos subtipos moleculares: luminal A, luminal B, luminal híbrido, HER-2 superexpresso e basal-símile (4,29,31). Vale salientar, que, na diferenciação entre os tumores luminais, pode-se considerar a avaliação do Ki67 como um marcador adicional (29,30).

1.5. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Estadiamento do câncer de mama é o processo utilizado para determinar a extensão da neoplasia e sua localização. Baseia-se no tamanho do tumor primário (T), no acometimento linfonodal das cadeias de drenagem (N) e na presença de metástase à distância (M) e estabelece padrões que orientam o tratamento e o prognóstico (32). Para a descrição do estadiamento patológico, acrescenta-se o *p* antes do TNM proposto (33,34). (Anexo 1)

O Ministério da Saúde do Brasil (MS) preconiza os seguintes exames complementares para rastreamento de metástases no estadiamento do câncer de mama: hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e Gama Glutamil Transferase (GGT), eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax, para os estágios I ou II. Em pacientes com FA aumentada, dores ósseas ou em estágio III e IV, recomenda adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal ao estadiamento.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada como parte do estadiamento em casos de pacientes com doença locorregionalmente avançada, tumores grandes ou com comprometimento axilar (a partir do estágio III) (34).

1.6. TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Existem diversos tipos de tratamento para o câncer de mama. A definição da conduta terapêutica mais adequada deve ser individualizada, de acordo com o tipo histológico, perfil imuno-histoquímico, estadiamento e idade da paciente. (35,36).

O tratamento do câncer de mama envolve controle local (cirurgia e radioterapia) e sistêmico (quimioterapia, terapia endócrina e terapia anti-HER) (4,28). Podendo ser realizado em caráter neoadjuvante, adjuvante ou paliativo (28).

Tratamento neoadjuvante é todo aquele que pode ser realizado antes da cirurgia, seja através de fármacos (a fim de diminuir o tamanho tumoral para possibilitar uma cirurgia de menor porte, ou para melhorar o prognóstico minimizando o risco de metástase à distância), seja através de radioterapia, principalmente em tumores localmente avançados que apresentam sangramento (28,37). O tratamento adjuvante é aquele realizado após a cirurgia, a fim de evitar recidivas tumorais e/ou metástases, através de fármacos ou radioterapia. O tratamento paliativo é realizado quando o estadiamento identifica metástase à distância e visa o controle da doença e menor taxa de progressão, sem finalidade de cura. Tanto a cirurgia quanto os tratamentos farmacológicos também podem ser utilizados como palição (34,36).

Para o câncer de mama inicial, a cirurgia ainda é o principal tratamento e inclui intervenção na mama e na axila. A tendência dos tratamentos cirúrgicos é evoluir de procedimentos agressivos (mastectomia, amputação completa da glândula mamária e esvaziamento axilar) para menos invasivos e com maior ganho cosmético, sem afetar a taxa de cura das pacientes (quadrantes - amputação parcial da glândula mamária - adenectomias com reconstrução da mama com prótese e biópsia de linfonodo sentinela) (34,38).

O comprometimento axilar é, individualmente, o principal fator preditor de prognóstico no câncer de mama (35,39). O estudo histopatológico do linfonodo sentinela axilar (primeiro linfonodo da cadeia de drenagem mamária), é considerado procedimento de escolha para definir o comprometimento axilar em pacientes com axila clinicamente negativa (sem suspeita de acometimento tumoral no exame físico ou de imagem); possui menor morbidade em relação à dissecação axilar, com a mesma eficácia na identificação de linfonodos axilares acometidos pelo câncer (35). Quando o linfonodo sentinela é considerado negativo, assume-se que não existe comprometimento tumoral na axila estudada, informação relevante para definição terapêutica e estimativa de prognóstico (35). Até o ano de 2017, o MS autorizava a indicação da biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar baseado apenas em dados do exame físico. Sendo a biópsia de linfonodo sentinela realizada nos casos de exame físico axilar negativo (4,13). Em 2018, a nova Diretriz do MS para o tratamento do câncer de mama sugere PAAF guiada por USG do linfonodo axilar clinicamente suspeito para ajudar a definir a indicação da biópsia de linfonodo sentinela, que deverá ser realizada nos casos onde a citologia da punção for negativa para malignidade (4).

Ainda não existe consenso sobre o benefício da dissecação axilar nos casos onde o linfonodo sentinela é positivo. A dissecação axilar já foi considerada como padrão-ouro na definição do comprometimento axilar pelo câncer de mama, para qualquer estadió clínico, quando não existia a opção da biópsia de linfonodo sentinela (35,40).

Evitar dissecação axilar em pacientes com mais de 50 anos, submetidas a cirurgia conservadora com até 2 linfonodos comprometidos pela biópsia de linfonodo sentinela, desde que não haja extravasamento capsular, é prática já bem estabelecida (41). Estudos relatam também a possibilidade de preservação da axila em pacientes submetidas a mastectomia, com biópsia de linfonodo sentinela positiva, desde que com pouca carga de doença axilar, porém, mais evidências são necessárias (42,43).

Em uma era onde se busca, cada vez mais, tratamentos com menor morbidade, a PAAF de axilas guiada por USG permanece, ainda, com papel pouco definido no cenário do diagnóstico precoce e tratamento cada vez menos agressivo do câncer de mama (44,45). Alguns estudos descrevem o benefício da identificação do acometimento axilar através da PAAF para definir o tratamento. Existem, porém, questionamentos sobre o supertratamento em pacientes com pouca carga de doença axilar e PAAF com citologia positiva para malignidade (46–49). Uma citologia axilar positiva para malignidade pode indicar esvaziamento axilar, ou quimioterapia neoadjuvante, visto tratar-se de doença localmente avançada (4,28,42).

O tratamento neoadjuvante apresenta benefício definido para certos grupos de pacientes, como idade jovem e tumores biologicamente mais agressivos. A

avaliação histopatológica após a neoadjuvância, permite conhecer a resposta de determinado tumor à terapia sistêmica. Uma resposta patológica completa (ausência de doença residual no exame histopatológico da peça cirúrgica) está relacionada a menor chance de recidiva, maior sobrevida e melhor prognóstico (37,50). Evidências apontam que a PAAF de axila realizada antes da neoadjuvância pode ser útil na identificação de linfonodos com maior grau de comprometimento, facilitando, dessa forma, a opção por realizar ou não o esvaziamento axilar após a terapia neoadjuvante, porém, seu papel ainda não se encontra completamente definido (37,38,44,51,52).

Durante várias décadas a mastectomia radical modificada (amputação da mama associada ao esvaziamento das cadeias linfonodais axilares) foi considerada o tratamento padrão ouro para o câncer de mama. Procedimento de alta morbidade associado a importante diminuição da qualidade de vida das pacientes por complicações como: linfedema, dor crônica e diminuição da amplitude de movimentos do membro superior (40,53).

Nas décadas finais do século XX a biópsia de linfonodo sentinela consolidou-se como procedimento de escolha para a definição do status axilar em pacientes com câncer de mama, o esvaziamento axilar ficou reservado a um segundo plano, apenas se a biópsia do linfonodo sentinela fosse positiva para malignidade. Essa mudança de conduta gerou importante diminuição da morbidade e melhora na qualidade de vida das pacientes, visto que apenas 5% das pacientes submetidas ao procedimento vieram a desenvolver complicações dele decorrentes (35,54).

A quimioterapia neoadjuvante permite a avaliação da resposta do tumor ao quimioterápico escolhido, quando há boa resposta, cirurgias conservadoras podem ser indicadas para pacientes que, antes, não seriam candidatas, e possibilidade de preservação axilar, em casos de ausência de doença residual na biópsia de linfonodo sentinela em pacientes selecionadas (37,55).

Quando submetidas a procedimentos cirúrgicos, mesmo que com menor morbidade, as pacientes estavam sujeitas a aguardar todo o processo de recuperação e possíveis complicações do pós-operatório para dar início ao tratamento sistêmico (37,56).

No cenário da adjuvância, até o momento, não existe um marcador de prognóstico tão poderoso como tem sido a avaliação da resposta tumoral à neoadjuvância sistêmica. Com a publicação de estudos sobre quimioterapia neoadjuvante, entendeu-se que, sendo o câncer de mama uma doença sistêmica e há benefício, em casos selecionados, na antecipação da quimioterapia em detrimento da cirurgia. Desse modo, essas mulheres ganham um tempo precioso na programação do tratamento cirúrgico, e, a fim de evitar que células carcinogênicas, indetectáveis aos exames de estadiamento, gerem metástases à distância (56,57).

O estudo aqui proposto visa avaliar a acurácia da PAAF de axilas guiada por USG no diagnóstico do comprometimento axilar pelo câncer de mama e esclarecer sua importância nesse cenário, visto que esse exame - por ser de baixo custo e baixa morbidade e, quando positivo, tem alto valor preditivo positivo - é utilizado de rotina no Serviço de Mastologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, durante a fase de estadiamento. Todas as pacientes diagnosticadas com câncer de mama no Serviço são submetidas ao exame de

ultrassonografia das axilas, caso a USG identifique linfonodos com características suspeitas (perda ou deslocamento do hilo ecogênico, espessamento ou irregularidade de cortical), é realizada a PAAF. Os resultados ficam registrados no prontuário.

O Centro de Diagnóstico e Tratamento de Câncer de Mama do IMIP - inaugurado em 2013 em parceria com a Avon®, foi responsável pelo diagnóstico, tratamento e seguimento de 1091 mulheres com câncer de mama, até 2017.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a acurácia da PAAF guiada por USG no diagnóstico de comprometimento axilar em pacientes com câncer de mama, tratadas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em mulheres com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do IMIP:

- 1- Descrever o perfil sócio demográfico e clínico.
- 2- Descrever as características sócio demográficas em relação ao estadiamento.
- 3- Descrever as características histológicas em relação ao estadiamento.
- 4- Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da Palpação Axilar (PA), USG de axilas e PAAF guiada por USG.
- 5- Avaliar a concordância entre PA, USG de axilas e PAAF guiada por USG e o exame histopatológico no diagnóstico de metástases axilares pelo câncer de mama.

3. MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal, de acurácia, utilizando informações coletadas dos prontuários de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do IMIP nos anos de 2013 a 2017.

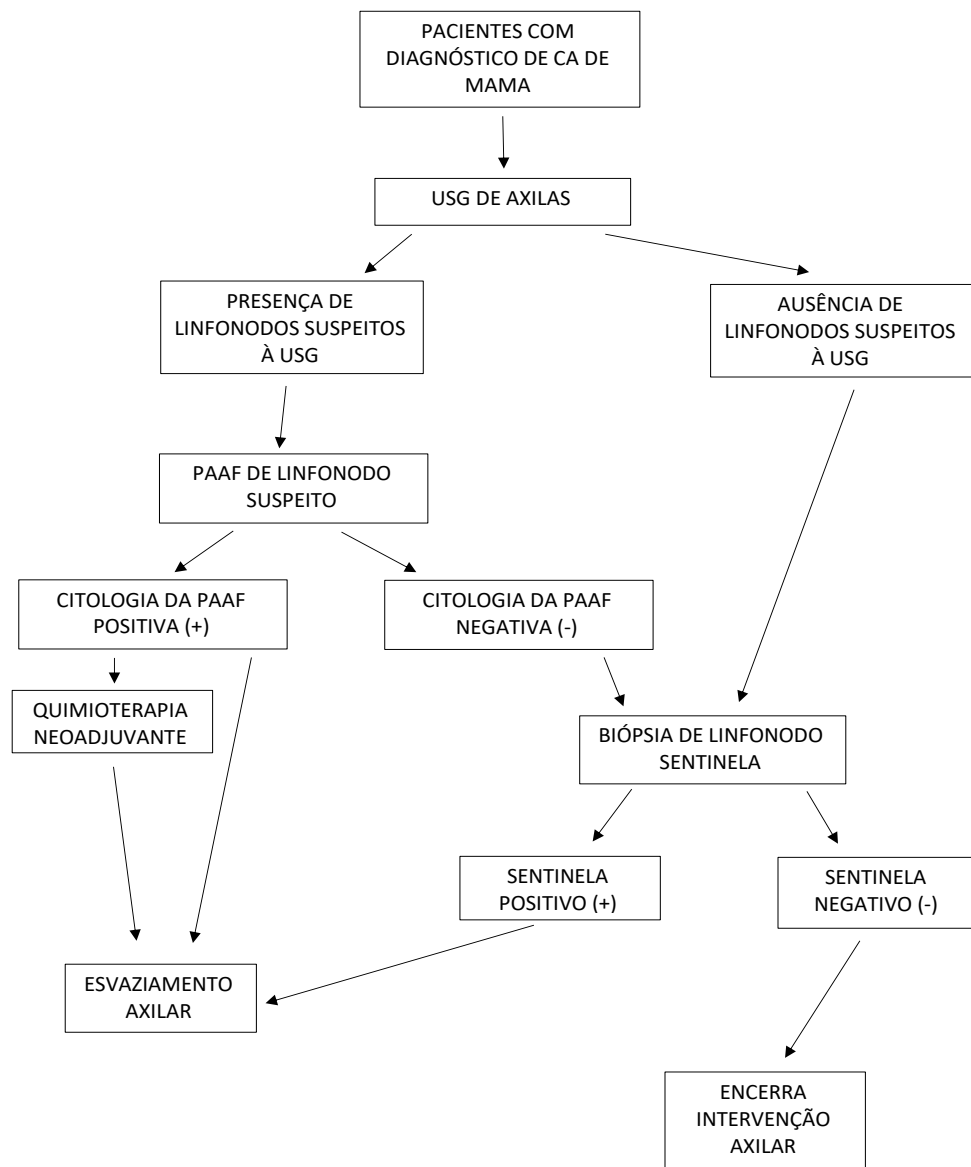
3.2. LOCAL DO ESTUDO

O Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP é uma entidade filantrópica, que atua nas áreas de assistência médico-social, ensino, pesquisa e extensão comunitária. Voltado para o atendimento da população carente pernambucana, o complexo hospitalar do IMIP é reconhecido como uma das estruturas hospitalares mais importantes do País, sendo centro de referência assistencial em diversas especialidades médicas. O Complexo Hospitalar do IMIP possui mais de mil leitos e realiza mais de 600 mil atendimentos anuais, através do SUS.

O Centro de Diagnóstico e Tratamento de Câncer de Mama do IMIP, inaugurado em 2013 em parceria com a Avon, é responsável pelo tratamento e seguimento de aproximadamente 1091 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, até dezembro de 2017.

Fluxograma 1- Protocolo para avaliação axilar no Serviço de Mastologia do IMIP

PROTOCOLO IMIP PACIENTES CA DE MAMA



3.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Mulheres com câncer de mama acompanhadas no Serviço de Mastologia do IMIP.

3.4. PERÍODO DA COLETA

Janeiro de 2018 a janeiro de 2019, em prontuários referentes aos anos de 2013 a 2017.

3.5. AMOSTRA

Foi realizada uma amostragem consecutiva e por conveniência. Inicialmente a amostra foi idealizada para o total de mulheres com câncer de mama atendidas no período de 5 anos (junho de 2013 até dezembro de 2017). Devido às novas normas de acesso ao Serviço de Arquivo Médico – SAME, o período de coleta definido em cronograma foi insuficiente para o resgate de todos os prontuários. Portanto, foram resgatados 491 prontuários, no arquivo, dos quais 287 preencheram os critérios de inclusão.

3.5.1. CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

3.5.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma invasivo da mama;
- Ter registro do padrão-ouro para definição de status axilar (histopatológico de linfonodo sentinela e/ou histopatológico de esvaziamento axilar);
- Todo o tratamento ter sido realizado no IMIP

3.5.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Data do diagnóstico anterior ao período selecionado para a análise;
- Doença metastática;
- Tumores com acometimento de pele ou parede torácica;
- Informações insuficientes no prontuário;
- Doença na mama proveniente de outro sítio

3.6. PROCEDIMENTOS PARA CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES

Foram obtidos os números dos prontuários referentes às mulheres com suspeita de câncer de mama em um livro de registros existente no Serviço de Mastologia do IMIP. Esse livro existe para facilitar o acompanhamento e a busca ativa durante o tratamento.

Os prontuários foram listados e solicitados no arquivo do IMIP. Após o resgate dos prontuários, foram aplicados os critérios para a seleção das participantes e captação das informações relevantes para o trabalho.

Foram resgatados 491 prontuários de mulheres que deram entrada no ambulatório de mastologia do IMIP com suspeita ou diagnóstico de câncer de mama, no período de junho de 2013 a dezembro de 2017. Após revisão dos prontuários, foram excluídos: 9 casos com data de histopatológico anterior ao período selecionado para o estudo, 65 pacientes cujo prontuário não possuía informações suficientes para análise, 25 casos por doença benigna, 24 casos por carcinoma ductal in situ, 5 casos de tumor primário em outros sítios, com metástase para a mama, 24 casos de tumor com acometimento de pele e/ou parede torácica,

40 casos por doença metastática, 12 realizaram tratamento fora do IMIP,. Assim, foram analisados os prontuários de 287 mulheres, sendo 2 com tumor bilateral, totalizando a análise de 289 tumores.

3.7. DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS

Idade: variável numérica discreta. Número de anos que uma pessoa conta desde o seu nascimento até a data do registro no livro do Serviço.

Ocupação: variável categórica. Atividade laborativa referida pela paciente. Foi classificada como

- Com remuneração
- Sem remuneração

Situação conjugal: variável categórica. Status de relacionamento da paciente no momento de entrada no Serviço de Mastologia do IMIP. Foi classificado como:

- Com companheiro – pacientes que se declararam casadas ou em união estável
- Sem Companheiro – pacientes que se declararam solteiras, viúvas ou divorciadas

Procedência: variável categórica. Região de onde a paciente é procedente

- Recife e municípios adjacentes
- Interior de Pernambuco
- Outros Estados

Cor da Pele: variável categórica. Coloração da pele definida pela própria paciente no momento da entrevista inicial, autodeclarada, conforme critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE):

- Branca
- Preta
- Parda

Escolaridade: variável categórica. Grau de instrução da paciente no momento de registro no Serviço de Mastologia do IMIP. Foi classificado como:

- Nenhuma – Nunca frequentou a escola
- Ensino Fundamental Incompleto
- Ensino Fundamental Completo
- Ensino médio ou mais

Estadiamento clínico do tumor: variável categórica. Baseada nos dados clínicos de tamanho tumoral e status axilar. De acordo com o TNM (Anexo 1 – Estadiamento), classificado em:

- I
- II
- III

Tamanho tumoral - palpação: variável categórica. Medida do tumor em centímetros ao exame físico das mamas dividido em 3 intervalos:

- até 2cm
- de 2-5cm
- >5cm

Tamanho tumoral - ultrassonográfico: Variável categórica. Medida do tumor em cm pela ultrassonografia dividido em 3 intervalos:

- até 2cm
- de 2,1-5cm
- >5cm

Palpação axilar: variável categórica. Presença de linfonodos axilares palpáveis ao exame físico com características suspeitas - aumento de volume, coalescência, perda da elasticidade, adesão a planos profundos. Foi classificada como:

- Positivo: quando houver linfonodos suspeitos à palpação
- Negativo: Ausência de linfonodos com características suspeitas à palpação

Comprometimento axilar à USG: variável categórica. Presença de linfonodos com características suspeitas ao exame de ultrassonografia das axilas - Perda do hilo ecogênico, espessamento da cortical. Foi definido como:

- Positivo: Presença de linfonodos suspeitos à USG
- Negativo: Ausência de linfonodos com características suspeitas à USG

Citologia da PAAF axilar: variável categórica. Realizada nas pacientes com linfonodos suspeitos à ultrassonografia de axilas e definida de acordo com o resultado da citologia:

- Citologia Positiva: células tumorais, sinais preditivos de malignidade
- Citologia Negativa: ausência de sinais preditivos de malignidade
- Citologia Inconclusiva: amostra insatisfatória, presença de atipia

Histopatológico de linfonodo sentinela: variável categórica. Biópsia do primeiro linfonodo da cadeia de drenagem da mama para a axila, guiada por um marcador (azul patente ou isótopo radioativo do tecnécio), realizada em pacientes com PAAF negativa ou inconclusiva. Foi classificada como:

- Positiva: Presença de acometimento tumoral em pelo menos um dos linfonodos estudados
- Negativa: Ausência de acometimento tumoral nos linfonodos estudados

Histopatológico do esvaziamento axilar: variável categórica. Referente à análise do material proveniente de dissecação axilar. Classificado como:

- Positiva: Presença de acometimento tumoral em pelo menos um dos linfonodos estudados
- Negativa: Ausência de acometimento tumoral nos linfonodos estudados

Número de linfonodos acometidos no Esvaziamento axilar: variável numérica discreta. Referente ao número linfonodos com acometimento tumoral, identificados no material proveniente da dissecação axilar.

Histopatológico axilar: variável categórica. Considera os resultados de histopatológico de linfonodo sentinela e histopatológico de esvaziamento axilar. Classificada como:

- Positivo: histopatológico de linfonodo sentinela positivo e/ou histopatológico de esvaziamento axilar positivo
- Negativo: histopatológico de linfonodo sentinela negativo e histopatológico de esvaziamento axilar negativo

Tipo Histológico: variável categórica. Resultado do histopatológico do espécime tumoral, classificado em:

- Carcinoma Ductal Invasivo
- Carcinoma Lobular Invasivo
- Outros

Grau Tumoral: variável categórica. Avaliação do nível de diferenciação tumoral, baseado em critérios histológicos definidos pelo patologista e descritos no laudo. Classificado como:

- I
- II
- III

Imunohistoquímica: (IHQ): variável categórica. É o processo de detecção da expressão de proteínas localizadas nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno/anticorpo.

- Receptor de Estrógeno: positivo, negativo ou inconclusivo
- Receptor de Progesterona: positivo, negativo ou inconclusivo
- HER2: positivo, negativo ou inconclusivo
- FISH: positivo, negativo ou inconclusivo
- Triplo negativo: todos os marcadores acima negativos ou inconclusivos

3.8. COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados pelo pesquisador principal e três auxiliares treinados, que registraram as informações em formulários pré-codificados para entrada de dados em computador. Foi disponibilizada uma sala ao final de cada expediente de ambulatório, assim como no arquivo, para que os pesquisadores transferissem os dados prontuários para os formulários. Cada pesquisador realizou a coleta em dia e horário pré-determinados, de acordo com o fluxo dos ambulatórios.

3.9. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

3.9.1. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Depois de preenchidos, os formulários foram revisados e digitados em um banco de dados no Programa Excel. Os dados foram revisados, corrigidos e submetidos a testes de limpeza e consistência e, após isso, foi realizada a análise estatística.

3.9.2. ANÁLISE DOS DADOS

O banco de dados criado foi enviado para análise estatística no programa Stata versão 12.1. Prontuários com informações insuficientes foram excluídos da análise. Foram criadas tabelas de frequência para variáveis categóricas. Foram calculados sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes diagnósticos pesquisados (PA, USG de axilas e PAAF guiada por USG). Todos os testes aplicados consideraram o índice de confiança de 95%. O coeficiente de *kappa* foi calculado com base nos critérios de classificação da

força de associação de *Landis e Koch* (58): leve (0-0,20); pouca (0,21-0,40); moderada (0,41-0,60); substancial (0,61-0,80) e quase perfeita (0,81-1,0).

3.10. ASPECTOS ÉTICOS

Essa pesquisa seguiu a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da saúde. Como as pacientes selecionadas já haviam concluído o processo de tratamento, foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 3).

4. RESULTADOS

ARTIGO 1

Title Page

Accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) to detect axillary involvement in breast cancer

Authors:

Maria Carolina Gouveia¹ E-mail: carolina.gouveia@imip.org.br

Candice Amorim de Araújo Lima Santos¹ E-mail candicel.s@me.com

José Natal Figueirôa¹ E-mail: natal@imip.com.br

Isabel Cristina Pereira¹ E-mail: isabelcristinapereira@hotmail.com

Ariani Impieri Souza¹ E-mail: ariani@imip.org.br

1- Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Rua do Coelhos, 300, Boa Vista, Recife-PE – Brazil – 50070-550

Corresponding Author:

Maria Carolina Gouveia. E-mail: carolinaggoliveira@gmail.com

Word count: 2,695

Accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) to detect axillary involvement in breast cancer

ABSTRACT

Background: Axillary involvement is one of the main prognostic factors in breast cancer. This study aimed to assess the accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) to detect axillary involvement in breast cancer and to compare with other methods of axilla assessment: Axillary palpation (AP) and isolated axillary ultrasound (A-US). **Method:** A retrospective accuracy study was performed using data from medical records of patients with breast cancer between 2013 and 2017 assisted at a mastology service in Recife, Brazil. A consecutive sample was used. A histopathological result (sentinel lymph node and/or axillary dissection) was adopted as a gold standard. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the AP, the A-US and US-FNAC were calculated. **Results:** 206 tumors were analyzed. The AP was truly positive in 34.0% of the results, similar values were obtained for A-US (36.4%). The lowest incidence of false negative was in the US-FNAC (16.5%). Axillary involvement was identified in 82 (39.8%) cases. The US-FNAC was performed in 79 cases, 51 (64.5%) true positive were identified and 13 (16.5%) were false negative. When analyzing the comparative results of AP, A-US and the US-FNAC of the axilla with gold standard (histopathology), it was observed that AP presented an accuracy of 69.9% (95% CI 63.1-76.1), better than the A-US, which its accuracy was 68% (95% CI 61.1-74.3). The US-FNAC showed high specificity (100%, 95% CI 81.9-100%), of PPV at 100% (95% CI 94.3-100%), but with a low NPV (53.6%, 95% CI 33.9-72.5). The best NPV was the AP (59.7%, 95% CI 50.5-68.4), followed by A-US (59.1%, 95% CI 49.3-68.4). The US-FNAC accuracy was 83.5% (95% CI 73.5-91.0). **Conclusion:** The good accuracy associated to the high specificity and the PPV of the US-FNAC suggests to be a promising examination in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer and an ally to better define therapeutic conducts.

Keywords: Breast Neoplasms; Biopsy, Fine-Needle; Neoadjuvant Therapy; Sentinel Lymph Node; Ultrasonography, Mammary.

Introduction

Breast cancer is the most common cancer among women. Approximately 2 million women each year are diagnosed with breast cancer and it is responsible for approximately 15% of female cancer deaths in the world [1].

When cancer is diagnosed in the early stages, it is considered as good prognosis, having greater chances of cure. Although it is much studied, there is still no universal consensus for screening, diagnosis, treatment and follow-up on breast cancer. The prognosis is defined by several factors such as age, staging and tumor characteristics [2-4].

Axillary involvement is one of the main prognostic factors in breast cancer. For decades, axillary dissection (AD) has been the method of choice for assessing and treating axillary metastases, as well as making decisions in relation to systemic therapy [5-7]. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was consolidated as a method of choice for the study of these metastases in patients with clinically negative axilla, with low local recurrence rate, without altering survival, resulting in less morbidity [6,8-10].

In 40-65% of the cases in which SLNB has positive findings for malignancy, the sentinel lymph node is the only one involved, therefore, AD is not necessarily indicated and its role in this scenario remains uncertain [11-14]. Studies have demonstrated the benefit of AD omission in selected patients, even SLNB with evidence of metastasis [11-14].

Axilla ultrasound (A-US) alone has moderate sensitivity and specificity in identifying lymph nodes with metastatic involvement, when combined with fine

needle aspiration cytology (US-FNAC), this becomes a more accurate method [5,6,15-18].

Histopathological assessment after neoadjuvant systemic therapy (performed before surgery), allows to know the response of a determined tumor in this therapy. A complete pathological response (absence of residual disease in the histopathology examination of the surgical specimen) is related to a lower chance of relapse and has better prognosis [19,20]. Evidence points that the US-FNAC when performed before the neoadjuvant therapy, can be helpful in identifying lymph nodes with a higher degree of involvement, facilitating the option to perform or not the axillary dissection after neoadjuvant therapy, but its role yet is not completely defined [10,21-24].

This present study aims to assess the accuracy of US-FNAC to detect axillary involvement in breast cancer and to compare with other methods of axilla assessment, as AP and A-US alone.

Materials and methods

This is a retrospective study of accuracy which used the information collected from the medical records of patients with breast cancer treated at the mastology service at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), in Recife, Brazil, from June 2013 to December 2017.

The following inclusion criteria were considered: to have diagnostic of invasive breast carcinoma, to have axillary histopathological result registered in the medical records and to have been treated at IMIP. As exclusion criteria were considered: metastatic disease, tumors with skin or chest wall involvement.

Patients were selected through registries books in which were admitted with suspected or confirmed diagnosis of breast cancer at the Mastology Department of our institution. A consecutive and convenience sample was used. First, were planned to analyze all the patients with breast cancer in the study period, however, we were not able to find all these medical records. Of 1091, 491 medical records were found.

All the selected patients underwent the A-US. The lymph nodes were defined suspicious when one of the following characteristics was observed: cortical thickness >2 mm, eccentric cortical thickening, loss of fatty hilum and round shape. US-FNAC of suspect lymph nodes was performed by one of the breast radiologists from our service, with at least, 2 years of experience.

For the FNA, a 22-gauge needle was inserted into the cortex of the ALN using a manual aspiration. Collected material was analyzed by a breast pathologist. Cytology was considered positive when neoplastic cells were identified.

To identify sentinel lymph nodes, the radioisotopes method was used (38% of the procedures) or blue dye (62% of the procedures), according to availability of the service. The radioisotope (technetium-99 m phytate) was injected before surgery, about 2 hours, and the blue dye was applied at the time of the surgery, 10 minutes before axillary incision. ALNs identified by a gamma probe or axillary lymph nodes containing blue dye were regarded as sentinel nodes and removed. Axillary dissection was performed on patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, one and two Berg's levels were assessed.

The variables analyzed were sociodemographic data, tumor characteristics and diagnostic tests: AP, A-US and the US-FNAC. The histopathology examination (from SLNB and/or AD) was considered as gold standard for this study. The information was collected from the medical records and entered in an Excel™ database. The data were reviewed, corrected and submitted to cleaning and consistency tests, before the statistical analysis.

Stata 12.1 was used for data analysis. Records with insufficient data were excluded from the analysis. Frequency tables were created for the categorical variables. For the methods of axilla assessment (AP, A-US, US-FNAC) sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated as their 95% confidence interval. The *kappa* coefficient was calculated to assess the agreement between the methods, considering the Landis and Koch criteria to classification the strength of association [25]: Slight (0-0.20); Fair (0.21-0.40); Moderate (0.41-0.60); Substantial (0.61-0.80); Almost perfect (0.81-1).

Results

After reviewing the 491 medical records of women suspected or diagnosed with breast cancer, were excluded: 9 cases with histopathological result prior to the selected period of the study, 65 patients had no sufficient information on their medical files for analysis, 25 cases were diagnosed with benign disease, 24 cases of ductal in situ carcinoma, 5 cases of primary tumor in other areas with metastasis in the breast, 24 cases of tumor with skin and/or chest wall

involvement, 40 cases due to metastatic disease, 12 performed treatment outside IMIP and 83 tumors with no residual disease after neoadjuvant chemotherapy without previous axillary histopathology. Thus, 204 women's medical records were analyzed, 2 of them had bilateral tumor, totaling the analysis of 206 tumors as shown in Figure 1.

Patients and tumor characteristics in the overall study population are in Table 1.

The women's mean age was 56 (SD 12.5) years old the majority (81.6%) was from Recife and adjacent cities.

In relation to the tumor size, 123 (59.7%) tumors found were between 2.1 and 5cm, in AP and 116 (56.0%) were between 2.1 and 5cm in the A-US. The prevalent histological type was invasive ductal carcinoma (IDC) in 170 (82.5%) cases. Regarding to the tumor nuclear grade, grade II tumors prevailed in 114 (55.0%) cases. Most of the tumors presented positive hormone receptor: estrogen receptor (ER) in 153 (74.3%) and progesterone receptor (PR) in 132 (64.1%) tumors. Thirty-two (15.5%) tumors were triple negative and 45 (21.8%) had HER2 overexpression (this category included patients with pure HER2 positive and those with HER2 positive associated to positive hormone receptor). The clinical stage (CS) II was the most prevalent (69.9%) for all age groups.

The AP was truly positive, in other words, capable of detecting lymph node involvement in 34.0% of the cases and truly negative in 36.0%, similar values were obtained for A-US (36.4% and 31.5%, respectively). The lowest incidence of false negative was in the US-FNAC (16.5%). Axillary involvement was identified in 82 (39.8%) cases, while in the ultrasound, 96 (46.6%) were identified. The US-FNAC was performed in 79 cases (which were positive

according to the ultrasound), and 51 (64.5%) were identified as true positive and 13 (16.5%) were false negative. (Table 2).

When analyzing the comparative results of AP, A-US and the US-FNAC of the axilla with gold standard (histopathology), it was observed that AP presented the lowest sensitivity (58.3%, 95% CI 49-67.3), however, with an accuracy of 69.9% (95% CI 63.1-76.1), it was better than the A-US, whose accuracy was 68% (95% CI 61.1-74.3). The US-FNAC showed high specificity (100%, 95% CI 81.9-100%), of PPV at 100% (95% CI 94.3-100%), but with low NPV (53.6%, 95% CI 33.9-72.5). The best NPV was AP (59.7%, 95% CI 50.5-68.4), followed by A-US (59.1%, 95% CI 49.3-68.4). The US-FNAC accuracy was 83.5% (95% CI 73.5-91.0) (Table 3).

The results of concordance analysis with the *kappa* coefficient had shown moderate agreement (0.60; 95% CI 0.42-0.78) between US-FNAC and histopathology. The *kappa* coefficient of the AP and histopathology was also moderate (0.42; 95% CI 0.30-0.53) and between A-US and histopathology was fair (0.37; 95% CI 0.24-0.49). (Table 4)

Discussion

To design a profile of the studied patients, it was possible to perceive that most came from the state capital of Pernambuco and adjacent neighboring cities, an expected fact, since these patients have better access to the health service, when comparing those residing in the countryside. The mean age was over 50 years old, a similar data also found in other studies and it was compatible with the age group risk known worldwide [1,26, 27].

The most prevalent histological subtype of the tumors assessed was the IDC, followed by the ILC, a similar result is described in the literature [17,27-29]. The prevalence of the tumors with HER2 overexpression found in this study also did not differ from what has been described for this category, about 20% of the tumors [27-29].

Staging and therapeutic planning are of a paramount importance in patients with breast cancer, since the identification of axillary lymph node involvement can change the options of offering clinical or surgical treatment [30, 31].

The AP is the oldest method used to assess axillary lymph node involvement in breast cancer. In this present study, AP had an accuracy of approximately 70%, with sensitivity of approximately 60% and specificity of 86%, values comparable to those described in the literature, although previous studies have shown a lower sensitivity for AP between 30-40% [30,32]. This difference could be related to the professionals' experience who performed AP [30, 32]. The necessity for clinical experience is the main factor limiting the physical axilla examination, reported as the most difficult to differ enlarged lymph nodes from the reactive inflammatory or metastatic involvement [30, 33, 34].

In the present study, the A-US presented accuracy of 68.0% and sensitivity of around 60%, similar results found for AP, however, with a sensitivity discreetly higher than the values described in the literature, which are around 50% [30, 35].

The US-FNAC is a cost effective and fast performance method and has been used in several services with the objective of defining the axillary involvement of the patient with breast cancer. So, this procedure could avoid the necessity of a

surgical procedure, such as SLNB, and the delay of a possible systemic treatment, due to surgical complications [19,36, 37].

When the US-FNAC was performed the diagnosis was improved by an accuracy of around 84%, comparable to the values already described in the literature [34, 38].

Dihge et al [15] in a hospital based study in Sweden, from 2009 to 2012, with 473 women found a sensitivity of 23% and specificity of 95% of the A-US, however, when associated to the US-FNAC, presented improvement on the diagnostic sensitivity, reaching a sensitivity of 73%. This result was close to what was found in the present study, which was 79.7%. Both studies had PPV of 100%, a value which was already described in other studies [15,33, 34].

The US-FNAC significantly improves the PPV, although, its use is limited, as, in order to perform the test, it is necessary that the suspected lymph node be visualized in the ultrasound and accessible for the puncture, which often reduces the number of patients undergoing this procedure. Of the 473 women who performed the ultrasound on the axilla from Dihge et al study [15], 55 presented lymph nodes with suspicious characteristics and only 45 underwent the US-FNAC. In this present study, of the 206 patients submitted to the A-US, only 96 had lymph nodes with suspicious characteristics, of which 79 were submitted to the US-FNAC. Despite a high PPV, the high numbers of false negatives (n=13, 16.5%) make the negative examination incapable of excluding the axillary lymph node metastasis [11,22,39].

The SLNB has a false-negative rate of around 10-12%, a value that makes it a safe procedure to exclude axillary metastases in breast cancer, considered as gold

standard in patients with clinically negative axilla [11,22,39]. [11,23]. Currently, even lower sentinel node false negative rates of around 8% are expected. [39,40].

This present study showed, by *kappa*, moderate agreement between the results of the US-FNAC and the histopathology, associated to a high PPV. Thus, the inclusion of the US-FNAC as a routine for breast cancer staging helps identify patients who are candidates for neoadjuvant therapies, without the necessity of a surgical procedure, and offers the possibility of a conservative treatment in the axilla, according to the response to this therapy [19,23,36, 40-42].

When indicated, neoadjuvant therapy has the advantage in permitting the physician to assess the tumor response *in vivo* [15,19,23] and enables early treatment for micro-metastases, besides, decreasing the risk of delaying systemic treatment due to surgical complications. It also allows time to program and individualize the best procedure with or without immediate breast reconstruction for each patient [6,15,23,43].

For the analysis of specificity, sensitivity, accuracy, PPV and NPV, patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and who obtained axillary histopathology after chemotherapy without any evidence of residual disease were excluded, because in these cases, the axilla could be negative due to a good response to systemic therapy, causing a bias both in identifying false positives and identifying true negatives through the US-FNAC.

The role of the sentinel lymph node when negative is already well established in the literature and it is known that in these cases there is no benefit of the axillary dissection [43]. However, much is still discussed about the role of axillary dissection when the sentinel lymph node is positive. The ACOSOG Z0011 study

[12], which demonstrated that there was no additional benefit with the axillary dissection for selected patients undergoing conservative surgery and up to two compromised sentinel lymph nodes, have changed the conducts throughout the world. Thus, identifying patients as candidates for conservative axilla surgery, even with positive sentinel lymph node, is still a challenge [5,44].

The ACOSOG Z1071 study [23] demonstrated the possibility of performing the sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy, safely, when well indicated and using the appropriate technique [23].

Among the limitations of this study, it is mentioned that the fact was performed with the data collected from the medical records, which may not contain all the information properly registered, limiting the sample. Another limitation of this study is that, of the 160 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy, 83 did not present axillary residual disease. Of these patients, 67 had positive US-FNAC for neoplasia before the neoadjuvant chemotherapy, of these, 23 showed no evidence of axillary disease after systemic therapy. This result may mean that these 23 patients responded well to chemotherapy and could become candidates for less morbidity surgery if the SLNB was performed after the neoadjuvant therapy [23,45].

Much has been evolved in relation to breast cancer. Treatments that were once considered gold standard, but with an important morbidity, which were replaced by less aggressive techniques and with fewer side effects for the patients. In this scenario, it is possible that the US-FNAC is an important ally in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer without the necessity of a surgical procedure, thus allowing the option of an early systemic treatment with a

possibility of reducing axillary tumor burden [36]. In properly selected patients, the use of US-FNAC may result in a less aggressive axillary surgical treatment. Identifying patients with axillary involvement without a surgical procedure is of a great value to better define the therapeutic plan.

Conclusion

The good accuracy associated to the high specificity and the PPV of the US-FNAC suggests this to be a promising examination in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer and an ally to better define therapeutic conducts.

Acknowledgements

We would like to thank the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq), Brazil for Scientific Initiation Scholarships (PIBIC/CNPq/IMIP) for the scholarships granted to the students. Thanks to students for helping to collect the data.

Ethical Approval

This research was approved by the Research Ethics Committee at IMIP (CAAE number: 81475317.5.0000.5201).

References

- [1] World Health Organization. WHO | Breast cancer. WHO 2018.
<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (accessed April 12, 2019).
- [2] Barke LD, Freivogel ME. Breast Cancer Risk Assessment Models and High-Risk Screening. *Radiol Clin North Am* 2017;55:457–74.
doi:10.1016/j.rcl.2016.12.013.
- [3] Kuhl CK, Stobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2017;000:161444.
doi:10.1148/radiol.2016161444.
- [4] Ray KM, Price ER, Joe BN. Evidence to Support Screening Women in Their 40s. *Radiol Clin North Am* 2017;55:429–39.
doi:10.1016/j.rcl.2016.12.002.
- [5] del Riego J, Diaz-Ruiz MJ, Teixidó M, Ribé J, Vilagran M, Canales L, et al. The impact of axillary ultrasound with biopsy in overtreatment of early breast cancer. *Eur J Radiol* 2018;98:158–64.
doi:10.1016/j.ejrad.2017.11.018.
- [6] Park KU, Caudle A. Management of the Axilla in the Patient with Breast Cancer. *Surg Clin North Am* 2018;98:747–60.
doi:10.1016/j.suc.2018.04.001.
- [7] de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast

cancer without completion axillary lymph node dissection: The randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer* 2017;17:1–7.

doi:10.1186/s12885-017-3361-y.

- [8] van der Ploeg IMC, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1277–84.
doi:10.1016/j.ejso.2008.01.034.
- [9] Pelosi E, Bellò M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004;45:220–5.
- [10] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [11] Moorman AM, Bourez RLJH, Heijmans HJ, Kouwenhoven EA. Axillary ultrasonography in breast cancer patients helps in identifying patients preoperatively with limited disease of the axilla. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2904–10. doi:10.1245/s10434-014-3674-x.
- [12] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection

With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Trans . Meet Am Surg Assoc* 2010.

doi:10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.

- [13] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
- [14] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010. doi:10.1245/s10434-010-0945-z.
- [15] Dihge L, Grabau DA, Rasmussen RW, Bendahl P-OO, Rydén L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:976–82. doi:10.3109/0284186X.2016.1146826.
- [16] Reyna C, Lee MC, Frelick A, Khakpour N, Laronga C, Kiluk J V. Axillary burden of disease following false-negative preoperative axillary evaluation. *Am J Surg* 2014;208:577–81. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.05.015.
- [17] Ministério da Saúde do Brasil/ Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama [Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Breast Cancer.]. *Diário Ofic. da União* 2018;23:33–4.
- [18] CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Breast Cancer 2019;1.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

- [19] Reyal F, Hamy A, Piccart MJ. Neoadjuvant treatment: the future of patients with breast cancer. *ESMO Open* 2018;3:e000371. doi:10.1136/esmoopen-2018-000371.
- [20] Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg* 2017;152:665–70. doi:10.1001/jamasurg.2017.0562.
- [21] Boland MR, Prichard RS, Daskalova I, Lowery AJ, Evoy D, Geraghty J, et al. Axillary nodal burden in primary breast cancer patients with positive pre-operative ultrasound guided fine needle aspiration cytology: Management in the era of ACOSOG Z011. *Eur J Surg Oncol* 2015. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.011.
- [22] 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. doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- [23] dR.Judy C. Boughey, MD, Dr. Vera J. Suman, PhD, Dr. Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD, Dr. Gretchen M. Ahrendt, MD, Dr. Lee G. Wilke, MD, Dr. Bret Taback, MD, Dr. A. Marilyn Leitch, MD, Henry M. Kuerer, MD, PhD, Dr. Monet Bowling, MD, Dr. Teresa S. Flippo M, Department. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients

With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons
Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial. JAMA 2013;310:1455–
61. doi:10.1001/jama.2013.278932.Sentinel.

- [24] Ryu JM, Lee SK, Kim J-M, Alsharif E, Yu J, Kim SW, et al. Use of
Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients
with Axillary Node-Positive Breast Cancer in Diagnosis. J Breast Cancer
2018;21:433. doi:10.4048/jbc.2018.21.e54.
- [25] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for
categorical data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-74. doi:10.2307/2529310
- [26] INCA - Instituto Nacional do Câncer. Tipos de Câncer - Câncer de mama.
Acesso Em 16 Março 2019 n.d. [https://www.inca.gov.br/tipos-de-
cancer/cancer-de-mama](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama).
- [27] Farina A, Almeida LLR de, Paula LEJ de, Medeiros RV, Silva MR,
Sommavilla SB. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e
imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT)
[Epidemiological, clinical profile, anatomopathological and
immunohistochemical study of patients with breast cancer in Cuiabá (MT)].
Rev Bras Mastol 2017;27:74–9. doi:10.5327/Z201700010017RBM.
- [28] Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC de, Schirmer J.
Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama
[Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast
cancer]. J. Res.:Fundam.Care.online 2017. abr./jun. 9(2): 473-479.
doi:10.9789/2175-5361.2017.v9i2.473-479.

- [29] Santos Borges G, Rebelo JR, Siqueira De Maman KA, Clara M, Zabel J, De A, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer de mama atendidos em um ambulatório de mastologia da região do vale do Itajaí. *Rev Bras Oncol Clínica* 2013;9:88–92.
- [30] Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, Rayhanabad JA, Weng-grumley JG, Ji L, et al. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination , Mammography , Ultrasonography , and Magnetic Resonance Imaging 2012;19:1825–30. doi:10.1245/s10434-011-2200-7.
- [31] Leenders MWH, Broeders M, Croese C, Richir MC, Go HLS, Langenhorst BLAM, et al. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do? *The Breast* 2012. doi:10.1016/j.breast.2012.05.008.
- [32] Pamilo M, Soiva M, Lavast E. Mammography , and Clinical Examination in the Detection of Axillary Lymph Node 1989:115–20.
- [33] Feng Y, Huang R, He Y, Lu A, Fan Z, Fan T, et al. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:761–5. doi:10.1007/s10549-015-3280-z.
- [34] Alvarez S, López F, Alonso I, Cortés J, Alvarez S, Añorbe E, et al. Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer : 2006;186:1342–8. doi:10.2214/AJR.05.0936.
- [35] Barco I, Chabrera C, García-Fernández A, Fraile M, González S, Canales L, et al. Role of axillary ultrasound, magnetic resonance imaging, and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the preoperative triage

- of breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2017;19:704–10.
doi:10.1007/s12094-016-1589-7.
- [36] Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F, et al. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *Breast* 2016;30:146–50. doi:10.1016/j.breast.2016.09.009.
- [37] O’Leary DP, O’Brien O, Relihan N, McCarthy J, Ryan M, Barry J, et al. Rapid on-site evaluation of axillary fine-needle aspiration cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2012;99:807–12. doi:10.1002/bjs.8738.
- [38] Brancato B, Crocetti E, Bianchi S, Catarzi S, Risso GG, Bulgaresi P, et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: Audit of fine needle versus core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. *Breast* 2012;21:449–54.
doi:10.1016/j.breast.2011.10.008.
- [39] Cody HS 3rd. Current surgical management of breast cancer. *Curr Opin Obst Gynecology* 2002 Feb; 14(1): 45-52.
- [40] Corso G, De Scalzi AM, Vicini E, Morigi C, Veronesi P, Galimberti V. Sentinel lymph node biopsy management after neoadjuvant treatment for breast cancer care. *Futur Oncol* 2018;14:1423–6. doi:10.2217/fon-2018-0132.
- [41] Yu Y, Cui N, Li HY, Wu YM, Xu L, Fang M, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Retrospective comparative evaluation of clinically axillary lymph node positive and negative patients, including those with axillary lymph node metastases

confirmed by fine needl. *BMC Cancer* 2016;16:1–7. doi:10.1186/s12885-016-2829-5.

- [42] Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, Pijnappel RM, Beets-Tan RGH, Lobbes MBI, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: Is it of added value? *The Breast* 2013;22:1108–13. doi:10.1016/j.breast.2013.09.002.
- [43] Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi:10.1002/14651858.CD004561.pub3.
- [44] Giuliano AE, Ballman K, Mccall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: Long-Term Follow-Up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized T 2017;264:413–20.
doi:10.1097/SLA.0000000000001863.Locoregional.
- [45] Mamounas EP. Timing of Determining Axillary Lymph Node Status When Neoadjuvant Chemotherapy is Used. *Curr Oncol Rep* 2014;16.
doi:10.1007/s11912-013-0364-y.

Figure 1: Patients' Fluxogram

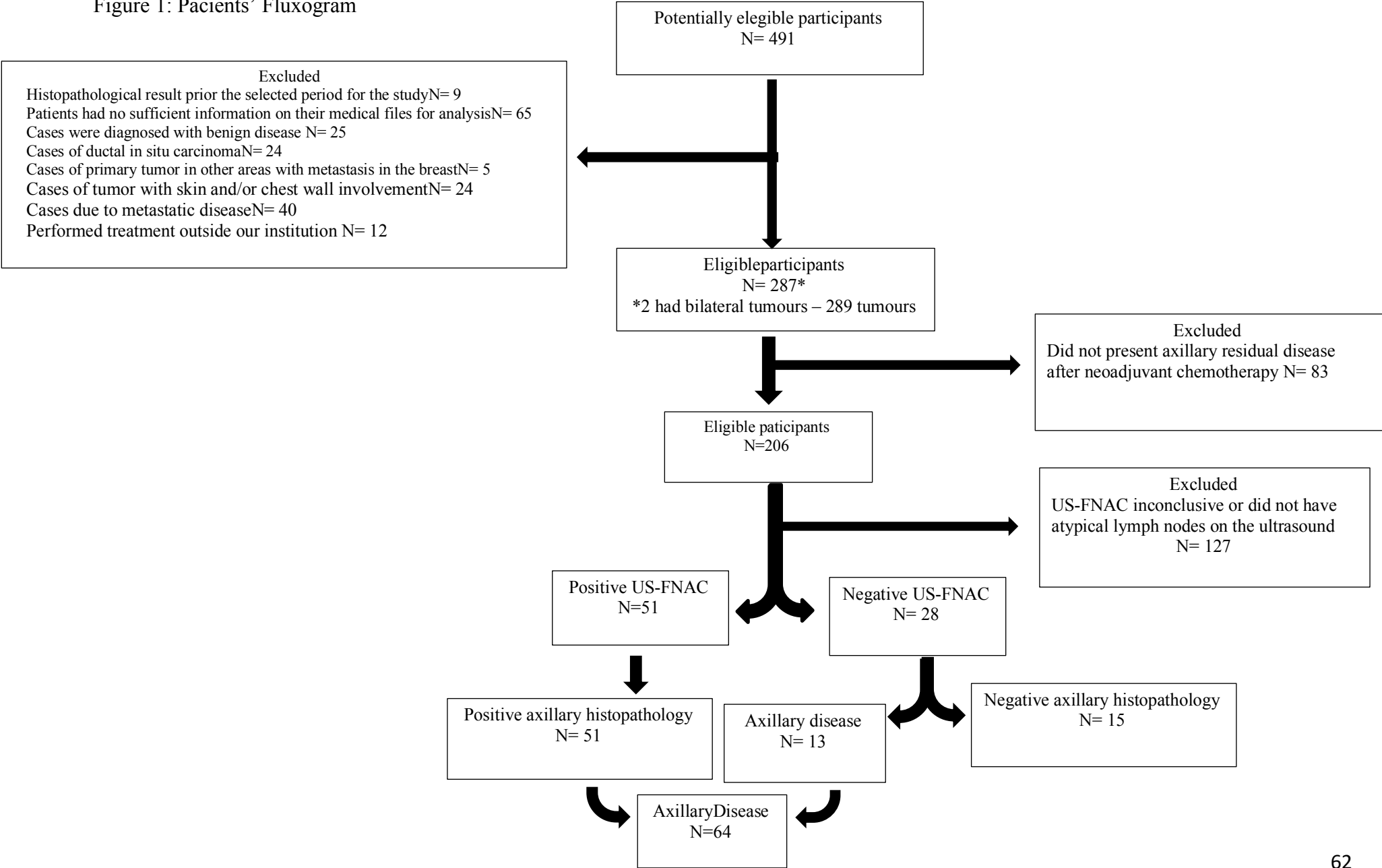


Table 1–Patients and tumors characteristics in women with breast cancer assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013-2017.

Variables	N = 206	%
Age (years) - Mean (SD*) = 56 (±12.5)		
Live in Recife and adjacent cities	167	81.6
Marital status		
In relationship	94	46.6
Not in relationship	106	51.5
No information	6	2.9
Tumor Size at axilla palpation (AP)		
≤ 2cm	41	19.9
2.1-5 cm	123	59.7
> 5cm	42	20.4
Tumor Size on the ultrasound (US)		
≤ 2 cm	76	37.0
2.1-5cm	116	56.0
> 5cm	12	6.0
No information	2	1.0
Histological Type		
Invasive ductal carcinoma (IDC)	170	82.5
Invasive lobular Carcinoma (ILC)	11	5.4
Others	25	12.1
Nuclear tumor grade		
I	35	17.0
II	114	55.0
III	43	21.0
No information	14	7.0
Immunohistochemistry**		
Estrogen Receptor	153	74.3
Progesterone Receptor	132	64.1
Her2 overexpression	45	21.8
Triple Negative	32	15.5
Clinical Staging		
I	29	14.1
II	144	69.9

*Standard Deviation

**The same tumor may have more than one immune histochemical classification

*** Predominated in women under 40 years old.

Table 2 - Comparative results of AP, A-US and US-FNAC with a gold standard (histopathology) in the diagnosis of axillary involvement due to breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013-2017.

Exam	True (+)	True (-)	False (+)	False (-)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
AP (n = 206)	70 (34.0%)	74 (36.0%)	12 (5.8%)	50 (24.3%)
A-US (n = 206)	75 (36.4%)	65 (31.5%)	21 (10.2%)	45 (21.8%)
US-FNAC (n = 79)	51 (64.5%)	15 (19.0%)	0 (0.0%)	13 (16.5%)

AP = axillary palpation; A-US = axillary ultrasound, US-FNAC = ultrasound-guided fine needle aspiration cytology

Table 3- Sensitivity, specificity, accuracy and predictive values of the AP, A-US and US-FNAC with a gold standard (histopathology) in the diagnosis of axillary involvement in breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013- 2017.

Exam	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
AP	58.3	86.0	69.9	85.4	59.7
(n=206)	(49.0-67.3)	(76.9-92.6)	(63.1-76.1)	(75.9-92.2)	(50.5-68.4)
A-US	62.5	75.6	68.0	78.1	59.1
(n=206)	(53.2-71.2)	(65.1-84.2)	(61.1-74.3)	(68.5-85.9)	(49.3-68.4)
US-FNAC	79.7	100.0	83.5	100.0	53.6
(n=79)	(67.8-88.7)	(81.9-100.0)	(73.5-91.0)	(94.3-100.0)	(33.9-72.5)

AP = axillary palpation, A-US=axillary ultrasound, US-FNAC= ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, PPV=positive predictive value, NPV=negative predictive value.

Table 4– Level of agreement between AP, A-US and US-FNAC, with the gold standard (histopathology) in the diagnosis of breast cancer in women assisted at the mastology service at IMIP, Recife, Brazil, 2013-2017.

Exams	<i>Kappa</i> value (95% CI)	Strength of association*
AP vs HTP	0.42 (0.30-0.53)	Moderate
A-US vs HTP	0.37 (0.24-0.49)	Fair
US-FNAC vs HTP	0.60 (0.42-0.78)	Moderate

* Fair (0.21-0.40); Moderate (0.41-0.60)

ARTIGO 2

Classificação BI-RADS® ultrassonográfica, perfil sociodemográfico e clínico de mulheres no momento do diagnóstico do câncer de mama

BI-RADS® ultrassonográfico no câncer de mama

Ultrasound BI-RADS® classification, sociodemographic and clinical profile of women at diagnosis of breast cancer

Ultrasound BI-RADS® in breast cancer

Autores:

Maria Carolina Gouveia^{1*}, MD, MSc

CandiceLima Santos¹, MD, PhD

Leticia Rangel Mendonça^{2,3}, Medical Student

Maria Helena Siqueira Tavares de Melo², Medical Student

Nicolau Albuquerque Barbosa Pinto², Medica Student

Isabel Cristina Pereira¹, MD, MSc

Ariani Impieri Souza^{1,2}, MD, PhD

1- Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

2- Faculdade Pernambucana de Saúde

3- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico –CNPq

* Autora de correspondência – Maria Carolina Gouveia

Rua dos Coelhoos, 300, Boa Vista, Recife – PE

50070-550

E-mail: carolinaggoliveira@gmail.com

Todos os autores declaram não haver conflitos de interesse.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a classificação BI-RADS[®] ultrassonográfica bem como as características sociodemográficas e clínicas de mulheres com câncer de mama em hospital de referência em Recife. **Método:** Estudo de corte transversal envolvendo pacientes com câncer de mama no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, Brasil, entre 2013 e 2017. Foram analisados dados sociodemográficos, clínicos e resultados da classificação BI-RADS[®] da primeira ultrassonografia realizada no serviço. As variáveis sociodemográficas e clínicas foram associadas ao estadiamento do tumor no momento do diagnóstico, usando o teste do quiquadrado ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram analisados 287 prontuários. A maioria das mulheres era parda, solteira, com idade maior que cinquenta anos, baixa escolaridade, atividade laboral remunerada e procedente de Recife ou cidades adjacentes. A maioria dos tumores mediu entre 2,1 e 5 cm, do tipo histológico carcinoma ductal invasivo (CDI) e grau nuclear II. O receptor hormonal de estrogênio foi positivo em 54,7% dos casos, enquanto que o receptor de progesterona em 47,0%. Entre os tumores, 14,2% eram triplos negativos e 17,0% tinham superexpressão de HER2. O estadiamento clínico inicial de maior prevalência, para todas as faixas etárias, foi o II e o BI-RADS[®] 5 ultrassonográfico foi o mais frequente. **Conclusão:** O perfil sociodemográfico das mulheres com câncer de mama desse estudo seguiu o padrão esperado para o Brasil. As características clínicas mais comuns foram: subtipo histológico CDI, grau nuclear II, tamanho tumoral entre 2,1 e 5 cm. As lesões mamárias, no momento do diagnóstico, foram classificadas predominantemente em BI-RADS[®] 5 ultrassonográfico e estadiamento clínico II.

Palavras-chave: Câncer de mama, Neoplasias de mama, Tumor de mama, Ultrassonografia mamária, Estadiamento de tumores.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the ultrasound BI-RADS® classification as well as the sociodemographic and clinical characteristics of women with breast cancer at a reference hospital in Recife. **Method:** Cross-sectional study involving breast cancer patients followed at Professor Fernando Figueira Institute of Integral Medicine, Recife, Brazil, between 2013 and 2017. Sociodemographic and clinical data were analyzed, as well as the results of the BI-RADS® classification of the first ultrasound performed in the service. Sociodemographic and clinical variables were associated with tumor staging at diagnosis by the chi-square test, considering $p < 0.05$. **Results:** We analyzed 287 medical records. Most of the women were brown, single, older than fifty years old, with low education, paid employment and coming from Recife or adjacent cities. Most tumors measured between 2.1 and 5 cm, histological type invasive ductal carcinoma (IDC) and nuclear grade II. The estrogen receptor was positive in 54.7% of the cases, while the progesterone receptor was 47.0%. Among the tumors, 14.2% were triple negative and 17.0% had HER2 overexpression. The most prevalent initial clinical staging for all age groups was II and the tumours were most frequently classified as BI-RADS® 5 by ultrasound. **Conclusion:** The sociodemographic profile of women with breast cancer in this study was similar to the expected for Brazilian population. The most common clinical features were: IDC histological subtype, nuclear grade II, tumor size between 2.1 and 5 cm. Breast lesions at the time of diagnosis were predominantly classified into ultrasound BI-RADS® 5 and clinical staging II.

Keywords: Breast cancer, Breast neoplasms, Breast tumor, Breast ultrasound, Staging of tumors.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum no mundo, sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. No Brasil, essa doença responde por cerca de 28% dos casos novos de câncer anualmente. Em 2018, foram estimados 59.700 novos casos. São previstas 16.927 mortes por ano, sendo 203 homens e 16.724 mulheres. Em Pernambuco contabiliza-se de 2.680 novos casos a cada ano (1,2).

Quanto ao perfil sociodemográfico das pacientes acometidas por câncer de mama no Brasil, estudos constataam que a maioria das mulheres tem entre 50 e 60 anos de idade e baixa escolaridade (3–5). A doença tem íntima relação com história familiar e tabagismo. Há também uma incidência significativa em pacientes com sobrepeso e obesidade. (3–5).

A mamografia de rastreamento é considerada o exame mais sensível para a detecção precoce do câncer de mama (2,6). O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o rastreio com mamografia, em mulheres de baixo e moderado risco, bianualmente, entre 50 e 69 anos de idade (2). De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia, esse rastreio deve ter um início mais precoce, anualmente, a partir dos 40 anos, visto que, em países em desenvolvimento, o câncer de mama tem-se mostrado crescente em populações mais jovens (6).

A ultrassonografia das mamas é recomendada em casos individualizados, principalmente como método complementar à mamografia em pacientes com mamas densas, porém, quando utilizada individualmente não mostrou benefício como método de rastreio (7). A ressonância magnética das mamas, no rastreamento do câncer de mama, possui ainda utilização reservada às pacientes com alto risco de desenvolver a doença (6,8).

Em 1993, o Colégio Americano de Radiologia (ACR), com o objetivo de padronizar a descrição do exame de mamografia, desenvolveu o *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)*, que analisa critérios como: agrupamento e morfologia das microcalcificações, nódulos e densidade mamária. Este sistema de classificação já se encontra na quinta edição (9).

Atualmente, o BI-RADS® representa o melhor exemplo mundial da padronização de linguagem e interpretação de resultados de exames de imagem da mama. Com tradução para diversos idiomas. Após definição em conjunto com a

Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, o BI-RADS® foi adotado, no Brasil, como padrão de descrição, análise e conduta das lesões mamárias. De acordo com o BI-RADS®, as imagens das lesões mamárias são classificadas em 7 categorias (9). (Quadro 1)

Quadro 1. Categorias do BI-RADS®(5ª Edição, 2016)

Categoria		Manejo	Chance de câncer
0	Necessita imagem adicional ou exames complementares	Convocação para imagem adicional ou exames complementares	Não se aplica
1	Sem alterações, exame negativo	Rastreio de rotina	0%
2	Alterações benignas	Rastreio de rotina	0%
3	Alterações provavelmente benignas	Segmento com menor intervalo, 6 meses ou menos	> 0% porém \leq 2%
4	Alterações suspeitas	Biópsia	4a. baixa suspeição >2% e \leq 10% 4b. suspeição moderada >10% e \leq 50% 4c. alta suspeita >50% e \leq 95%
5	Alterações altamente sugestivas de malignidade	Biópsia	\geq 95%
6	Alterações com diagnóstico histopatológico de câncer	Tratamento apropriado	Não se aplica

Fonte: ACR. American College of Radiology. Atlas BIRADS Do ACR - Sistema de Laudos E Registro de Dados de Imagem Da Mama. 5ª edição. 2016. (9)

O exame clínico das mamas é uma etapa importante no cuidado à saúde da mulher e pode trazer informações relevantes na suspeita do câncer de mama, quando realizado por profissional habilitado e em uso de técnica adequada, visto que é a primeira ferramenta diante da queixa da paciente, porém não é recomendado como exame de rastreio (10,11).

A suspeita de comprometimento axilar pode ser estimada em exame físico bem executado e fornece subsídios necessários para prosseguir com exames de estadiamento e definir o método mais adequado para o diagnóstico histológico (2).

As descobertas sobre o câncer de mama evoluem rapidamente e ainda não existe um protocolo único que defina a melhor maneira de abordá-lo. Sabe-se que o tratamento deve ser individualizado e a conduta adotada deve basear-se em informações clínicas, histológicas e radiológicas e nunca se pode deixar de considerar a opinião da paciente (12).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a classificação BI-RADS® nos laudos da primeira ultrassonografia (USG) mamária, realizada no serviço, de mulheres com câncer de mama atendidas no centro de mama no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, bem como descrever o perfil sociodemográfico e clínico destas mulheres. Além de avaliar a associação de características sociodemográficas com o estadiamento do tumor no momento do diagnóstico.

MÉTODOS

Foi realizado uma análise secundária de dados de um projeto âncora de estudo de corte transversal utilizando dados de prontuários de mulheres com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, Recife, entidade filantrópica, voltada para o atendimento da população pernambucana e centro de referência assistencial em diversas especialidades médicas.

O Centro de Diagnóstico e Tratamento de Câncer de Mama do IMIP, inaugurado em 2013, em parceria com a Avon, é responsável pelo tratamento e seguimento de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, e até dezembro de 2017, haviam sido atendidas 1.091 mulheres encaminhadas com suspeita de câncer de mama.

O serviço dispõe de um protocolo, no qual uma equipe treinada é responsável por todo o acompanhamento da paciente. O intuito dessa esquematização é fornecer o suporte necessário para evitar a perda do seguimento da paciente e o abandono do tratamento da doença, muitas vezes decorrentes das dificuldades impostas pelo sistema de saúde público.

O estudo foi realizado entre agosto de 2018 e julho de 2019. A amostra foi composta pelo total de mulheres com câncer de mama atendidas no período de

janeiro de 2013 e dezembro de 2017 que tiveram seu prontuário resgatado no arquivo. Os critérios de elegibilidade foram: ter o diagnóstico histopatológico de câncer de mama e todo o tratamento ter sido realizado no IMIP.

As pacientes foram identificadas através de um livro de registros existente no serviço, e os prontuários registrados neste livro foram resgatados no arquivo para consulta das informações complementares. As variáveis de análise foram: dados sociodemográficos (idade, ocupação, situação conjugal, escolaridade, procedência, cor da pele); as características do tumor (tamanho do tumor à palpação e à USG, tipo histológico e estadiamento do tumor); e a classificação BI-RADS® da primeira USG mamária realizada no serviço.

Os dados foram coletados em formulários pré-codificados para entrada de dados em computador. Depois de preenchidos, os formulários foram revisados e digitados em um banco de dados no programa Excel®. Após revisão e correção dos dados, a análise foi realizada no programa Stata12.1. Foram criadas tabelas de frequência para descrição das variáveis. A associação entre as variáveis foi realizada através do teste qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IMIP sob o CAAE: 81475317.5.0000.5201.

RESULTADOS

Foram selecionados 491 prontuários de mulheres com suspeita ou diagnóstico de câncer de mama atendidas no período de junho de 2013 a dezembro de 2017. Após revisão dos prontuários foram excluídos, por não preencherem os critérios de inclusão do projeto original: 9 casos com resultado histopatológico antes do período selecionado para o estudo, 65 casos sem informações suficientes nos prontuários para análise, 25 casos diagnosticados com doença benigna, 24 casos com carcinoma ductal *in situ*, 5 casos com tumor primário em outros sítios com metástase na mama, 24 casos com acometimento de pele e/ou parede torácica, 40 casos com doença metastática e 12 que realizaram tratamento fora do IMIP. Assim, foram analisados 287 prontuários, sendo 2 deles com tumor bilateral, totalizando a análise de 289 tumores.

A idade das mulheres foi predominantemente maior que 50 anos (61,4%), a maioria (58,2%) procedente de Recife e cidades adjacentes e 180 (62,7%) declararam-se pardas. Considerando o nível de escolaridade, 95 (33,1%) concluíram o ensino médio ou superior. No que diz respeito à ocupação das pacientes, a maioria (54,4%) exercia trabalho remunerado. Em relação a situação conjugal, a maioria referiu não ter relacionamento conjugal (51,6%). (Tabela 1)

Tabela 1 - Características sociodemográficas das mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013 a 2017.

Variáveis	N = 287	%
Idade (em anos)		
≤ 40	42	14,6
41-50	69	24,0
> 50	176	61,4
Ocupação		
Com salário	156	54,4
Sem salário	115	40,0
Sem informação	16	5,6
Situação conjugal		
Em um relacionamento	130	45,3
Sem um relacionamento	148	51,6
Sem informação	9	3,1
Procedência		
Recife e cidades vizinhas*	167	58,2
Outras cidades de Pernambuco	112	39,0
Outros estados	8	2,8
Raça		
Branca	29	1,1
Negra	19	6,6
Parda	180	62,7
Sem informação	59	20,6
Escolaridade		
Nenhuma	24	8,3
Ensino fundamental	137	47,6
Ensino médio ou superior	95	33,1
Sem informação	32	11,0

* Cidades de Olinda, Jaboatão e Camaragibe

As características dos 289 tumores estão descritas na Tabela 2. Em relação ao tamanho do tumor, 169 (58,5%) mediam entre 2,1 e 5cm, tanto na palpação axilar, quanto na USG das axilas. O tipo histológico prevalente foi o carcinoma ductal invasivo (CDI) em 245 (84,8%) casos. De acordo com o grau nuclear tumoral, os tumores grau II prevaleceram em 151 (52,2%) casos. A maioria dos tumores apresentou receptor hormonal positivo: receptor de estrogênio (RE) em 158 (54,7%) casos e receptor de progesterona (RP) em 136 (47,0%) deles. Quarenta e um (14,2%) tumores eram triplo negativos e 49 (17,0%) apresentaram superexpressão de HER2. O estágio clínico (EC) II foi o mais

prevalente (68,9%) para todas as faixas etárias. No entanto, entre as pacientes com menos de 40 anos de idade, 32,6% apresentavam ECIII, enquanto naqueles acima de 40 anos, o EC III ocorreu em 17%.

Tabela 2 - Características dos tumores em mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013-2017.

Características tumorais	N = 289	%
Tamanho tumoral à palpação		
≤ 2cm	46	15,9
2.1-5 cm	169	58,5
> 5cm	74	25,6
Tamanho tumoral à ultrassonografia (USG)		
<2 cm	91	31,5
2.1-5cm	169	58,5
> 5cm	22	7,6
Sem informação	7	2,4
Tipo histológico		
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	245	84,8
Carcinoma lobular invasivo (CLI)	13	4,5
Outros	31	10,7
Grau nuclear tumoral		
I	43	14,9
II	151	52,2
III	74	25,6
Sem informação	21	7,3
Imuno-histoquímica*		
Receptor de estrogênio	158	54,7
Receptor de progesterona	136	47,0
Superexpressão de HER2	49	17,0
Triplo negativo	41	14,2
Estágio clínico		
I	35	12,1
II	199	68,9
III**	55	19,0

* O mesmo tumor pode ter mais de uma classificação imuno-histoquímica.

** Foi proporcionalmente maior em mulheres com menos de 40 anos.

Dos 187 tumores CDI, 28 (11,4%) foram classificados no EC I; 172 (70,2%) no EC II e 45 (18,4%) no EC III. O EC II também foi o mais prevalente no CLI (69,2%). Os tumores triplo negativos foram diagnosticados no EC III (22,0%) em uma proporção maior do que no EC I (2,4%). Os tumores com receptor hormonal

positivo apresentaram-se, proporcionalmente, com mais frequência no EC I e II (RE 86,7% e RP 89,7%). Os tumores triplo negativos apresentaram menor proporção de EC I (2,4%) e maior proporção de EC III (22%) com diferença estatística significativa ($p=0,027$). Entre os tumores com superexpressão de HER2, não houve diferença estatística entre os estadiamentos ($p=0,875$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação das características tumorais e EC em mulheres com câncer de mama atendidas no serviço de mastologia do IMIP, Recife, Brasil, 2013-2017

Característica tumorais	Estadiamento clínico (EC)			p*
	I	II	III	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Tipo histológico				0,452
Carcinoma ductal invasivo (CDI) (n=245)	28 (11,4)	172 (70,2)	45 (18,4)	
Carcinoma lobular invasivo (CLI) (n=13)	1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)	
Outros (n=31)	6 (19,3)	18 (58,1)	7 (22,6)	
Grau nuclear tumoral				0,062
I (n=43)	11 (25,6)	26 (60,5)	6 (13,9)	
II (n=151)	19 (12,6)	103 (68,2)	29 (19,2)	
III (n=74)	4 (5,4)	55 (74,3)	15 (20,3)	
Sem informação (n=21)	1 (4,8)	15 (71,4)	5 (23,8)	
Imunohistoquímica				
Receptor de estrogênio (n=158)	30 (19,0)	107 (67,7)	21 (13,3)	0,004
Receptor de progesterona (n=136)	28 (20,6)	94 (69,1)	14 (10,3)	0,001
Superexpressão de HER2 (n=49)	6 (12,2)	36 (73,5)	7 (14,3)	0,875
Triplo negativo (n=41)	1 (2,4)	31 (75,6)	9 (22,0)	0,027

* Teste do quiquadrado de Pearson

Na análise da classificação BI-RADS® no primeiro exame de ultrassonografia realizado no IMIP, observou-se que a maioria dos tumores (51,9%) foi classificada como BI-RADS® 5. As pacientes que chegaram ao serviço com diagnóstico histológico de carcinoma mamário foram classificadas como BI-RADS® 6, totalizando 9,4% dos casos. O BI-RADS® 4 foi aplicado a 22,5% dos tumores no primeiro exame de ultrassonografia realizado no serviço.

A maioria das pacientes em estadiamento I (80%) possuía lesões com características suspeitas, BI-RADS® 4 ou 5. O BI-RADS® 5 foi associado em maior proporção ao estadiamento III, 34 pacientes (22,7%). (Tabela 4)

Tabela 4–Distribuição da classificação BI-RADS® encontrada na primeira ultrassonografia realizada no serviço de mastologia do IMIPem mulheres com câncer de mama. Recife, Brasil, 2013-2017

Classificação BI-RADS®	Estadiamento clínico (EC)			Total N=289 (100%)
	I (n=35)	II (n=199)	III (n=55)	
2	0	2	1	3 (1,0)
3	0	3	1	4 (1,4)
4	12	44	9	65 (22,5)
5	16	100	34	150 (51,9)
6	2	19	6	27 (9,4)
Sem informação	5	31	4	40 (13,8)

DISCUSSÃO

Este estudo encontrou um perfil populacional compatível com o esperado para mulheres com com câncer de mama no Brasil (3,4). A maioria das pacientes analisadas era procedente de Recife e cidades adjacentes, resultado semelhante ao encontrado em estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte, onde a maior parte das pacientes atendidas também morava na capital, fato que reflete o maior acesso dessas pacientes aos serviços de saúde, quando comparado àquelas que residem no interior (4).

A faixa etária que se mostrou prevalente foi acima de 50 anos, dado similar ao encontrado em outros estudos e compatível com a faixa etária de risco conhecida mundialmente (1,13,14). Em relação ao estado conjugal, não há uniformidade dos dados descritos na literatura. Nessa pesquisa, a maioria das pacientes não estavam em um relacionamento, assim como no estudo de Barboza et al (4). Dado diferente do encontrado em outras análises, nas quais a maior parcela possuía companheiro (15,16).

Diferente do descrito em estudo realizado em outra região do país, cuja cor mais referida foi a branca, a presente análise observou a cor parda como a mais prevalente (4). A auto-percepção da cor da pele é critério adotado pelo *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE) e pode relacionar-se à região onde o estudo foi feito, sofrendo influência da miscigenação de raças (5).

No presente estudo, a maioria das pacientes declarou ter apenas ensino fundamental completo ou menor grau de instrução. Tal dado pode ser relacionado ao fato das mulheres deste estudo terem tido o diagnóstico do câncer de mama em estádios mais tardios, quando consideradas as barreiras no acesso à informação impostas pela baixa escolaridade (15).

O tamanho tumoral é um fator prognóstico importante e relaciona-se com risco de comprometimento linfonodal axilar, índices de sobrevida e recidivas locais e à distância (17,18). No presente estudo, a maioria das pacientes apresentou tumores entre 2,1 e 5 cm na primeira USG realizada no serviço. Resultado similar ao encontrado em estudo realizado em outro hospital de referência no Brasil (14). Quanto ao subtipo histológico, constatou-se que o mais prevalente foi o CDI, seguido pelo CLI, resultado similar ao descrito na literatura (3,5,13,14,19).

Em relação ao EC dos tumores no momento do diagnóstico, a maior parcela foi classificada com EC II, compatível com o esperado para o Brasil, de acordo com o *Instituto Nacional de Câncer – INCA* (6,14). Observou-se ainda em pacientes abaixo de 40 anos, proporcionalmente, uma maior incidência do EC III. Isto pode estar relacionado ao fato de que o rastreamento mamográfico populacional para câncer de mama, por não ser eficaz em pacientes jovens, não é indicado para essa faixa etária, culminando em diagnósticos mais tardios, além do comportamento mais agressivo do câncer nesse grupo (20,21).

No câncer de mama, os receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) estão relacionados ao prognóstico. Quando positivos geralmente indicam melhor prognóstico e resposta terapêutica à hormonoterapia (22). Neste estudo, cerca de metade das pacientes apresentou os receptores hormonais positivos, assim como no estudo realizado por Dagnoni et al (23). Em relação ao HER2 superexpresso, os dados desse estudo estão em consonância com o descrito para essa categoria em outras análises (5,13,19,23).

Entre os subtipos imuno-histoquímicos, o triplo negativo está associado a um comportamento clínico mais agressivo e a maior incidência de metástases à distância no momento do diagnóstico (24,25). Nesse trabalho foi demonstrado que a maioria das pacientes com EC III apresentou esse perfil imuno-histoquímicos, o qual foi encontrado em um percentual similar ao do estudo realizado por Silva Rocha et al (3).

Apesar da USG não ser um método de rastreamento populacional, existem dados demonstrando sua importância como exame complementar à mamografia e em pacientes mais jovens com mamas densas (26).

Em nosso estudo, a USG foi realizada em pacientes encaminhadas com achados suspeitos em exames de imagem prévios ou ao exame físico das mamas. A classificação BI-RADS[®] determinada pela primeira USG realizada no serviço, mostrou que a maioria dos tumores que posteriormente foram confirmados como câncer de mama receberam classificação de BI-RADS[®] 5, ou seja, 95% de chance de ser câncer, estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul também observou que a maioria das pacientes encaminhadas a um serviço de referência, por achados suspeitos ao exame físico ou em exames de imagem prévio, apresentou classificação BI-RADS[®] 5 (27). Além disso, observou-se pequeno percentual de BI-RADS[®] 2 e 3, como era esperado nesta população de mulheres que foram encaminhadas ao serviço do IMIP com lesão suspeita ou confirmada de câncer de mama.

Lesões BI-RADS[®] 5 foram as mais presentes em tumores com estadiamentos mais avançados, tal achado deve justificar-se por esses tumores, pelas características, serem mais facilmente identificáveis e classificáveis à USG (27). Assim como descrito em publicações anteriores, o presente estudo observou que a classificação BI-RADS[®] através da USG pode ser utilizada como um bom preditor de malignidade para lesões de mama suspeitas, em pacientes selecionadas (28,29).

Dentre as limitações deste estudo, menciona-se que o fato de ter sido realizado com os dados coletados nos prontuários, podem não conter todas as informações devidamente registradas, além de, muitas vezes, caligrafias ilegíveis dos profissionais dificultarem a compreensão, comprometendo a análise.

CONCLUSÃO

No presente estudo a maioria das mulheres apresentou um perfil sociodemográfico compatível com o esperado para pacientes com câncer de mama no Brasil. No que diz respeito ao perfil clínico das pacientes, o subtipo histológico mais prevalente foi o DCIS, o tamanho tumoral na maioria dos casos esteve entre 2,1 e 5 cm e o grau tumoral mais encontrado foi o II. As mulheres foram enquadradas predominantemente, através da primeira USG, na classificação BI-RADS® 5 e, no momento do diagnóstico, no EC II.

O câncer de mama possui uma grande prevalência em todo o mundo, sendo uma importante causa de morte entre mulheres. Tal contexto ratifica a necessidade de que estudos epidemiológicos e clínicos sejam realizados, com o objetivo de que o manejo empregado nesses casos seja aperfeiçoado, a morbimortalidade reduzida e o prognóstico melhorado.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization - Globocan Cancer Today [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. INCA. INCA - Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
3. Rocha FS, Silva W dos S, Nascimento ER do, Bacciotti AM. Epidemiological profile of breast cancer in a reference hospital in the North Region. *Mastology*. 2018; 23(3):169–75.
4. Barboza R dos S, Ferreira JK dos R, Faustino R da S, Júnior LS da S. Breast cancer in Rio Grande do Norte, a retrospective study: epidemiological, clinical and therapeutic profile. *Rev Bras Mastol*. 2017;27(2):109–16.
5. Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC de, Schirmer J. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online*. 2017;9(2):473.
6. SBM. SBM - Sociedade Brasileira de Mastologia - Nota Oficial [Internet]. Available from: <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/nota-oficial-informacoes-distorcidas-da-mamografia-nas-redes-sociais/>
7. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of Breast Cancer w Additiona of Annual Screening US or Single MRI in Women w Elevated Breast Cancer Risk. *Jama*. 2012;307(13):1394.
8. Kuhl CK, Strobels K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology*. 2017;283(2):361–70.
9. ACR. American College of Radiology. Atlas BIRADS Do ACR - Sistema de Laudos E Registro de Dados de Imagem Da Mama. 5ª edição. 2016.
10. Jacobs L, Bevers TB, Helvie M, Lehman CD, Bonaccio E, Monsees B, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(11):1362–89.
11. Laufer S, D'Angelo ALD, Kwan C, Ray RD, Yudkowsky R, Boulet JR, et al. Rescuing the Clinical Breast Examination. *Ann Surg*. 2017;266(6):1069–74.
12. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection

With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2010;128(3):12–21.

13. Farina A, Almeida LLR de, Paula LEJ de, Medeiros RV, Silva MR, Somavilla SB. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). *Rev Bras Mastol.* 2017;27(1):26–31.
14. Haddad CF. Características clínico-patológicas e estadiamento ao diagnóstico de pacientes com câncer de mama em um centro de saúde do interior de Minas Gerais. *Rev Bras Mastol.* 2014;24(4):103–8.
15. Batiston AP, Tamaki EM, de Souza LA, dos Santos ML de M. Knowledge of and practices regarding risk factors for breast cancer in women aged between 40 and 69 years. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2011;11(2):163–71.
16. Soares PBM, Quirino Filho S, Souza WP de, Gonçalves RCR, Martelli DRB, Silveira MF, et al. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):595–604.
17. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181–7.
18. Bland. *La mama, Tomo 1, Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas.* Editorial Medica Panamericana; 1993. 427 p.
19. Almeida ADM, Custodio GDS, Thais P, Senna BR De. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer de mama atendidos em um ambulatório de mastologia da região do Vale do Itajaí. 2013;88–92.
20. Ray KM, Price ER, Joe BN. Evidence to Support Screening Women in Their 40s. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(3):429–39.
21. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;230:208–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.018>
22. Sheri A, Dowsett M. Developments in Ki67 and other biomarkers for treatment decision making in breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 10).
23. Dagnoni C, Macedo LM, Argenti C, Januário JEA, Almeida TA de, Skare NG. Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. *Rev Bras Mastol.* 2016;26(4):158–63.
24. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer:

Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(1):141–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>

25. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: A critical review. Vol. 52, *Histopathology*. 2008. p. 108–18.
26. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med*. 2019;179(5):658–67.
27. Nascimento JHR do, Silva VD da, Maciel AC. Acurácia dos achados mamográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. *Radiol Bras*. 2010;43(2):91–6.
28. Ney MSCJ, Goroni AV, Fonseca GV de S. Positive predictive value of nonpalpable breast lesions according to BI-RADS® classification. *Mastology*. 2018;23(4):219–24.
29. Gebrim LH, Borges B, Rother ET, Oliveira AC De, Francisco H, Dale I, et al. Editor Editores associados Editoria técnica Corpo editorial nacional Corpo editorial internacional Sociedade Brasileira de Mastologia. 2010;20.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PAAF de linfonodo axilar guiada por USG apresentou boa acurácia no diagnóstico de metástases axilares pelo câncer de mama, comparável, e, discretamente superior aos valores descritos na literatura. Tais evidências sugerem ser esse um bom aliado no processo de estadiamento do câncer de mama.

As mulheres em faixa etária abaixo dos 40 anos apresentaram-se mais, proporcionalmente, com câncer de mama em estádios mais avançados. Apesar de significativo, tal dado não é suficiente para propor um rastreamento populacional para essa faixa etária, visto que os métodos disponíveis para rastreamento do câncer de mama não possuem boa acurácia em pacientes jovens. Mais estudos e novas técnicas são necessárias para que se possa definir a melhor maneira de obter um diagnóstico precoce nessa população.

O carcinoma ductal invasivo foi o subtipo mais prevalente na população do estudo, compatível com outros dados descritos na literatura. Apesar de esperado, proporcionalmente não houve diferença no diagnóstico de tumores triplo negativos conforme a faixa etária.

A PAAF de linfonodo axilar guiada por USG, além de melhor acurácia, apresentou melhores valores preditivos positivos, sensibilidade e especificidade quando comparada aos demais testes diagnósticos. Porém, em relação ao valor preditivo negativo não obteve bom desempenho.

A PAAF de linfonodo axilar guiada por USG apresentou ainda a melhor concordância com o histopatológico axilar.

O resultado da PAAF de linfonodo axilar guiada por USG pode ser relevante para o médico assistente no momento da definição da conduta terapêutica. Por ser de baixo custo e rápida execução, sua adoção como rotina pode trazer benefícios a pacientes que utilizam o Sistema Único de Saúde – SUS.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. world health organization. WHO | Breast cancer [Internet]. WHO. 2018 [cited 2019 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Tipos de Câncer - Câncer de mama [Internet]. acesso em 16 de março de 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
3. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018 - incidência do Câncer no Brasil [Internet]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/pernambuco-recife.asp>
4. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Diário Ofic. da União [Internet]. 2018;23:33–4. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>
5. Barke LD, Freivogel ME. Breast Cancer Risk Assessment Models and High-Risk Screening. Radiol Clin North Am [Internet]. 2017;55(3):457–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2016.12.013>
6. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. Radiology [Internet]. 2017;000(0):161444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221097>
7. Ray KM, Price ER, Joe BN. Evidence to Support Screening Women in Their 40s. Radiol Clin North Am. 2017;55(3):429–39.
8. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast

- cancer: Genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol*. 2005;18(10):1305–20.
9. Mangott Martin GS. Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2014;8:145–55.
 10. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, Canella EO, Ferreira CAP, Peixoto JE, Chala LF, Costa RP, Francisco JLE, Martinelli SE, Amorim HLE, Pasqualette HA, Pereira PMS, Camargo Junior HSA SV. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem , da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem *. *Radiol Bras* [Internet]. 2012;45(5):334–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v45n6/09.pdf>
 11. Laufer S, D'Angelo A-LD, Kwan C, Ray RD, Yudkowsky R, Boulet JR, et al. Rescuing the Clinical Breast Examination. *Ann Surg* [Internet]. 2017;266(6):1069–74. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000658-900000000-96384>
 12. Nikola Biller-Andorno PJ. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1965–7.
 13. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama [Internet]. Ministério da Saúde 2015. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/4da965804a4414659304d3504e7bf539/Diretrizes+Detecção+Precoce+Ca+Mama+2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=4da965804a4414659304d3504e7bf539>
 14. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Tony Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year

- follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003;361(9367):1405–10.
15. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Vol. 19, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006. 614–622 p.
 16. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;108(11):2205–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61611-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61611-0)
 17. Detecção precoce câncer de mama - INCA [Internet]. [cited 2017 Jun 23]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/deteccao_precoce
 18. Recomendações para mamografia divergem entre EUA e Brasil [Internet]. Available from: http://www.sbmastologia.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=935:recomendacoes-para-mamografia-divergem-entre-eua-e-brasil&catid=169&Itemid=890
 19. Hellquist BN, Czene K, Hjälm A, Nyström L, Jonsson H. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years with a high or low risk of breast cancer: Socioeconomic status, parity, and age at birth of first child. *Cancer*. 2011;121(2):251–8.
 20. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of Breast Cancer w Additiona of Annual Screening US or Single MRI in Women w Elevated Breast Cancer Risk. *Jama*. 2012;307(13):1394.

21. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(7):564–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)
22. Atlas BIRADS do ACR - Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama 5ed. 5 edição. Manole; 2016.
23. Como interpretar o resultado do seu laudo [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: http://www.sbmastologia.com.br/index.php?option=com_content&view=category&id=115
24. Berg W a., Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830–49.
25. Exame complementares CA de mama - INCA [Internet]. [cited 2017 Jul 15]. Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=50
26. Ribeiro-Silva A. Core biopsy : uma técnica confiável para o diagnóstico histopatológico do câncer de mama? *J Bras Patol Med Lab*. 2012;48(4):8–9.
27. Hall FM, Storella JM, Silverstone DZ, Wyshak G. Nonpalpable Breast Lesions: Recommendations for Biopsy Based on Suspicion of Carcinoma at Mammography’.
28. CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer [Internet]. Vol. 1. 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
29. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Patol e Med Lab*

- [Internet]. 2012;48(6):463–74. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
30. Joshi H, Press MF. 22 - Molecular Oncology of Breast Cancer A2 - Bland, Kirby I. [Internet]. Fifth Edit. The Breast. Elsevier Inc.; 2018. 282-307.e5 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323359559000222>
 31. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med. 2010;7(5):e1000279.
 32. What is cancer staging [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
 33. Sobin L, Gospodarowicz M WC (eds). TNM : classification of malignant tumours. 2009. 1–310 p.
 34. PORTARIA Nº 1.008, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015 Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. [Internet]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1008_30_09_2015.html
 35. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(10):927–33.
 36. Tobergte DR, Curtis S. Controle do câncer de mama. Documento de consenso. In: Ministério da Saúde. 2004.
 37. Reyat F, Hamy A, Piccart MJ. Neoadjuvant treatment: the future of patients with

- breast cancer. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000371.
38. 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;
39. Iii HSC. Current surgical management of breast cancer. *Gynecol Oncol Pathol*. 2002;(1).
40. Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2001;3(2):104–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697711>
41. Giuliano AE, Ballman K, Mccall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: Long-Term Follow-Up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized T. 2017;264(3):413–20.
42. Park KU, Caudle A. Management of the Axilla in the Patient with Breast Cancer. *Surg Clin North Am [Internet]*. 2018;98(4):747–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.04.001>
43. McCormick B, Arnold B, Rogers K, Catalano J, Eaton A, Morrow M, et al. Characteristics and Outcomes of Sentinel Node–Positive Breast Cancer Patients after Total Mastectomy without Axillary-Specific Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3762–70.
44. Boland MR, Prichard RS, Daskalova I, Lowery AJ, Evoy D, Geraghty J, et al. Axillary nodal burden in primary breast cancer patients with positive pre-operative ultrasound guided fine needle aspiration cytology: Management in the era of ACOSOG Z011. *Eur J Surg Oncol*. 2015;

45. Hayes BD, Feeley L, Quinn CM, Kennedy MM, O'Doherty A, Flanagan F, et al. Axillary fine needle aspiration cytology for pre-operative staging of patients with screen-detected invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 2011;
46. Dihge L, Grabau DA, Rasmussen RW, Bendahl P-OO, Rydén L. The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(8):976–82.
47. Reyna C, Lee MC, Frelick A, Khakpour N, Laronga C, Kiluk J V. Axillary burden of disease following false-negative preoperative axillary evaluation. *Am J Surg* [Internet]. 2014;208(4):577–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.015>
48. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. Byredefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2013;
49. Ewing DE, Layfield LJ, Joshi CL, Travis MD. Determinants of False-Negative Fine-Needle Aspirates of Axillary Lymph Nodes in Women with Breast Cancer: Lymph Node Size, Cortical Thickness and Hilar Fat Retention. *Acta Cytol*. 2015;59(4):311–4.
50. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(7):665–70.
51. dR. Judy C. Boughey, MD, Dr. Vera J. Suman, PhD, Dr. Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD, Dr. Gretchen M. Ahrendt, MD, Dr. Lee G. Wilke, MD, Dr. Bret Taback, MD, Dr. A. Marilyn Leitch, MD, Henry M. Kuerer, MD, PhD, Dr. Monet Bowling, MD, Dr. Teresa S. Flippo M, Department. Sentinel Lymph

- Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
52. Ryu JM, Lee SK, Kim J-M, Alsharif E, Yu J, Kim SW, et al. Use of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Axillary Node-Positive Breast Cancer in Diagnosis. *J Breast Cancer*. 2018;21(4):433.
53. FitzSullivan E, Bassett RL, Kuerer HM, Mittendorf EA, Yi M, Hunt KK, et al. Outcomes of Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy Without Axillary Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):652–9.
54. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine. *N Engl J Med*. 2003;349:546–53.
55. Yu Y, Cui N, Li HY, Wu YM, Xu L, Fang M, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Retrospective comparative evaluation of clinically axillary lymph node positive and negative patients, including those with axillary lymph node metastases confirmed by fine needl. *BMC Cancer*. 2016;16(1):1–7.
56. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27–39.
57. Derks MGM, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(1):2–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30914-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30914-2)
58. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159.

7. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – SOLITAÇÃO DE DISPENSA DO TCLE

AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado “ACURÁCIA DA ULTRASSONOGRRAFIA DE AXILAS ASSOCIADA À PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF) PARA A DETECÇÃO DE COMPROMETIMENTO AXILAR NO CÂNCER MAMA”.

Considerando a pesquisa ser de caráter retrospectivo e que se pretende utilizar informações a partir de prontuários, ou laudos de exames etc... com as seguintes justificativas:

- Em muitos casos, os pacientes evoluíram para óbito;
- Perda de acompanhamento;
- Os pacientes foram atendidos e o endereço e telefone já não são os mesmos.

As pacientes que se encontram em vigência de tratamento assinarão o TCLE listado no Apêndice 2.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Recife, ____ de _____ de 2017.

Maria Carolina Gouveia Gonçalves de Oliveira

APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS

O PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA DE AXILAS ASSOCIADA À PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF) PARA A DETECÇÃO DE COMPROMETIMENTO AXILAR NO CÂNCER MAMA

Data:

Registro:

Nº do formulário:

IDADE

OCUPAÇÃO:

1.COM REMUNERAÇÃO	
2.SEM REMUNERAÇÃO	

SITUAÇÃO CONJUGAL:

1.COM COMPANHEIRO	
2.SEM COMPANHEIRO	

ESCOLARIDADE:

1.NENHUMA	
2.ENSINO FUND. INCOMP.	
3.ENSINO FUND. COMP.	
4.ENSINO MEDIO INCOMP.	
5.ENSINO MEDIO COMP	
6.ENSINO SUP. INCOMP	
7.ENSINO SUP. COMP.	

8. PÓS-GRADUAÇÃO	
------------------	--

PROCEDÊNCIA:

1. RECIFE E REG. METROP.	
2. INTERIOR DE PE	
3. OUTROS ESTADOS	

COR DA PELE

1. BRANCA	
2. NEGRA	
3. PARDA	
4. AMARELA	
5 SEM INFORMAÇÃO	

TAMANHO TUMORAL À PALPAÇÃO – TAMANHO _____ CM

1. ATÉ 2CM	
2. DE 2 A 5CM	
3. > 5CM	

TAMANHO TUMORAL À USG – TAMANHO _____ CM

1. ATÉ 2CM	
2. DE 2 A 5CM	
3. > 5CM	

PALPAÇÃO AXILAR

1. POSITIVO	
-------------	--

2.NEGATIVO	
------------	--

COMPROMETIMENTO AXILAR À USG

1.POSITIVO	
2.NEGATIVO	

TIPO HISTOLÓGICO – QUAL _____

1.CARCINOMA DUC. INVAS.	
2.CARC. LOBULAR INVAS.	
3. OUTROS	

GRAU TUMORAL

1.I	
2.II	
3. III	

IMUNOHISTOQUIMICA – Ki67 _____ %

	1.POSITIVO	2.NEGATIVO	3.INCONCLUSIVO
RECEP. ESTRÓGENO			
RECEP. PROGESTERONA			
HER 2			
FISH			

COMPROMETIMENTO AXILAR À PALPAÇÃO

1.POSITIVO	
2.NEGATIVO	

COMPROMETIMENTO AXILAR À USG

1.POSITIVO	
2.NEGATIVO	

PAAF DE LINFONO AXILAR

1.POSITIVO	
2.NEGATIVO	
3.INCONCLUSIVA	
4NÃO REALIZOU	

BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA

1.POSITIVO	
2.NEGATIVO	
3. NÃO REALIZOU	

NÚMERO DE LINFONODOS DISSECADOS _____

DETALHES DO LINFONODO SENTINELA –

1.CÉLULAS TUMORAIS ISOLDAS	
2.MICROMETÁSTASES	
3.MACROMETÁSTASE SEM EXT. CAPSULAR	
4.MACROMETÁSTASE COM EXT. CAPSULAR	

ESVAZIAMENTO AXILAR – CASO HAJA –NÚMERO DE LINFONODOS
DISSECADOS _____

NÚMERO DE LINFONODOS ACOMETIDOS _____

EXTRAVASAMENTO CAPSULAR

1. SIM	
2. NÃO	

ESTADIAMENTO

1.IA		5.IIIA	
2.IB		6.IIIB	
3.IIA		7.IIIC	
4.IIB		8.IV	

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

1.SIM	
2.NÃO	

RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO:

8. ANEXOS

ANEXO 1 – ESTADIAMENTO TNM

ESTADIAMENTO TNM PARA CÂNCER DE MAMA

Tamanho (T): Tx: o tumor não pode ser avaliado; T0: não há evidência do tumor primário; Tis carcinoma in situ; T1 até 2 cm (T1mi - microinvasão até 0,1 cm; T1a maior que 0,1 cm e até 0,5 cm; T1b maior que 0,5 cm e até 1 cm; T1c maior que 1 cm e até 2 cm); T2 maior que 2 cm e até 5 cm; T3 maior que 5 cm; T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório.

Comprometimento linfonodal (N): Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: sem metástase para linfonodo regional; N1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis; N2a: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre si ou a outras estruturas; N2b: metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar; N3a: metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar; N3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar; N3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar ou mamária interna.

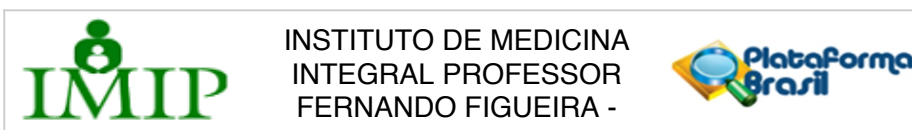
Em relação a metástases (M) são classificados em: M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância.

Estágio 0 (TisN0M0); Estágio IA (T1N0M0); Estágio IB (T0N1miMO, T1N1miM0); Estágio IIA (T0N1MO, T1N1M0, T2N0M0); Estágio IIB (T2N1M0, T3N0M0); Estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0); Estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0); Estágio IIIC (Qualquer T N3M0); Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).

Fonte:

Sobin L, Gospodarowicz M WC (eds). *TNM: Classification of Malignant Tumours.*; 2009.

ANEXO 2 – PARECER DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA DE AXILAS ASSOCIADA À PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA(PAAF) NA DETECÇÃO DE COMPROMETIMENTO AXILAR NO CÂNCER MAMA

Pesquisador: Ariani Impieri de Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81475317.5.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.481.107

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Estudo de corte transversal utilizando banco de dados de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do IMIP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo :

Avaliar o papel da ultrassonografia (USG) das axilas associada à Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) no diagnóstico de comprometimento axilar em pacientes com câncer de mama, tratadas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, comparando os achados aos resultados de citologia positiva e histopatológico de dissecação axilar e biópsia de linfonodo sentinela

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Esta pesquisa não acarretará riscos diretos para a saúde das participantes. Os eventuais riscos que poderão ocorrer ao participar da pesquisa estão relacionados à exposição de alguns dados do prontuário, o que será minimizado, pois os pesquisadores não farão identificação das participantes da pesquisa no projeto.

Benefícios:

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 2.481.107

A participação na pesquisa também não trará nenhum benefício direto às participantes. A utilização dos dados nessa pesquisa irá trazer benefícios para as pacientes tratadas no Serviço de Mastologia do IMIP como também poderá beneficiar pacientes com câncer de

da Saúde preconiza os seguintes exames complementares para rastreamento de metástases no câncer de mama: hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax, em casos de estágio I ou II FA normal, pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. A cintilografia óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV). A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos selecionados, como parte do estadiamento, em caso de pacientes com doença locorregionalmente avançada (estágio III)

De acordo com o tipo histológico e biomolecular, estadiamento e idade da paciente é possível definir a conduta terapêutica mais adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE para as pacientes ainda em vigência de tratamento antes da consulta ao prontuário; para as demais, será solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP dispensa do mesmo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	notificacao1.pdf	27/12/2017 15:21:41	LAISE MARIA XAVIER DA SILVA	Aceito
Outros	LatteslagoCesarLopesTenorioCerqueira.pdf	27/12/2017 15:21:31	LAISE MARIA XAVIER DA SILVA	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 2.481.107

Outros	LattesDiegoAurelianoMoura.pdf	27/12/2017 15:21:21	LAISE MARIA XAVIER DA SILVA	Aceito
Outros	LattesBrunoPereiraBarros.pdf	27/12/2017 15:21:05	LAISE MARIA XAVIER DA SILVA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1049339.pdf	22/12/2017 14:47:21		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoProjetoMama.pdf	22/12/2017 14:46:37	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	DispensaTCLE.pdf	22/12/2017 14:44:13	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	SIGAP_Carol_Mama.docx	22/12/2017 14:43:42	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoConfidencialidade.jpg	22/12/2017 14:43:09	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDez17.docx	22/12/2017 14:42:34	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesRodolfoDoValeMoraisMelo.pdf	22/12/2017 14:42:15	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesPedroHenriqueSantosSoares.pdf	22/12/2017 14:41:55	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesMarceloMottaWanderley.pdf	22/12/2017 14:41:36	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesCandiceAmorimAraujoLimaSantos.pdf	22/12/2017 14:41:16	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesMariaCarolinaGouveiaGOliveira.pdf	22/12/2017 14:41:00	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	LattesArianiImpierideSouza.pdf	22/12/2017 14:39:16	Ariani Impieri de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE2TCLE.pdf	22/12/2017 14:38:41	Ariani Impieri de Souza	Aceito
Outros	CARTAANUENCIAIsabelPereira.pdf	22/12/2017 14:37:31	Ariani Impieri de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua dos Coelho, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 2.481.107

RECIFE, 01 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Gláucia Virgínia de Queiroz Lins Guerra
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br

Página 04 de 04