



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



LÍVIO PORTELA CARDOSO COELHO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CITOLOGIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA DE
LINFONODO AXILAR E A HISTOPATOLOGIA DO LINFONODO SENTINELA EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

**TERESINA
2016**

LÍVIO PORTELA CARDOSO COELHO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CITOLOGIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA DE
LINFONODO AXILAR E A HISTOPATOLOGIA DO LINFONODO SENTINELA EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí para a obtenção do título de mestre em Ciência e Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Benedito Borges da Silva

Área de Concentração:

Métodos Diagnósticos e Análise das Condições de Saúde.

Linha de Pesquisa:

Investigação para Diagnóstico em Saúde.

**TERESINA
2016**

Universidade Federal do Piauí
Serviço de Processamento Técnico
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

C672e Coelho, Lívio Portela Cardoso
Estudo comparativo entre a citologia da punção aspirativa de linfonodo axilar e a histopatologia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama / Lívio Portela Cardoso Coelho. -- Teresina, 2016.
69 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2016.
“Orientador: Prof. Dr. Benedito Borges da Silva.”
Bibliografia

1. Câncer de mama. 2. Linfonodo axilar. 3. Linfonodo sentinela. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 616.99449

LÍVIO PORTELA CARDOSO COELHO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CITOLOGIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA DE
LINFONODO AXILAR E A HISTOPATOLOGIA DO LINFONODO SENTINELA EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Saúde.

Linha de Pesquisa:

Investigação para Diagnóstico em Saúde

Defesa em: 26 de Agosto de 2016

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Benedito Borges da Silva
Presidente

Prof. Dr. Luiz Ayrton Santos Jr.
1º Avaliador

Prof. Dr. Pedro Vitor Lopes Costa
2º Avaliador

Profª. Drª. Nadir do Nascimento Nogueira
Suplente

DEDICATÓRIA

Primeiramente, dedico esta pesquisa a **Deus**, por ter nos dado o dom da vida e nos guiado durante toda essa caminhada, com saúde e retidão.

À minha amada esposa, **Kayamme**, pelo amor, apoio, compreensão e paciência nos momentos de ausência dispensados na realização deste trabalho.

Ao meu filho, **Lucas**, que nasceu durante este período e foi privado muitas vezes do meu convívio, carinho e dedicação durante minha ausência na condução deste trabalho.

Aos meus pais, **Alcino e Ivete**, por terem nos transmitido todos os valores de ética, justiça, solidariedade, amor, trabalho e perseverança, sem os quais seria impossível trilhar um caminho tão árduo e longo.

Aos meus irmãos, **Fábio e Danila**, pelo carinho e incentivo dados nesta nossa caminhada.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

Ao **Prof. Dr. Benedito Borges da Silva**, exemplo de mestre dedicado incondicionalmente ao ensino e à formação de homens e mulheres comprometidos com a ciência, pela grandeza das atitudes, pela humildade de caráter, pela vontade de ver seus orientandos alcançarem seus objetivos, pela compreensão e paciência que nos dispensou durante a orientação deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Setor de Mastologia, sem a colaboração dos quais não teria sido possível a realização deste estudo.

Aos colegas mastologistas Sabas Carlos Vieira e Gina Zorina, e de modo especial a Luiz Ayrton Santos Jr, pelo apoio, incentivo e colaboração na seleção dos pacientes, imprescindíveis na realização deste trabalho.

Aos patologistas Raimundo Gerônimo Jr e, em especial, Gilberto Nunes Alencar pela importante colaboração na análise anatomopatológica dos casos estudados neste trabalho.

Aos colegas de mestrado Rodrigo Amorim, Gabriel Ferreira e Danylo Rafael pela ajuda na resolução e orientação da parte burocrática deste trabalho.

À secretária da Coordenação do Mestrado em Ciência e Saúde, Edilene Soares, pelo carinho, cordialidade e disponibilidade durante a condução deste trabalho.

Aos funcionários da Clínica Ginecológica e do Setor de Mastologia do Hospital Getúlio Vargas, em particular às Senhoras Toinha, Efigênia e Dona Socorro.

Ao Magnífico Reitor, Vice-Reitora e Diretora do Centro de Ciências da Saúde pelo apoio ao mestrado em Ciências e Saúde com o intuito de qualificar recursos humanos no Estado do Piauí.

Aos colegas do Mestrado em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí, em especial a **José Carlos**, que nos deixou precocemente para estar com o **Deus Pai**, enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

Introdução: O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente nas mulheres em todo o mundo. No Brasil, foram estimados 57.960 casos novos para 2016. Todavia, seu prognóstico está diretamente relacionado com o estadiamento no momento do diagnóstico. Nos casos considerados iniciais, apenas 30 a 40% tem comprometimento da axila, fazendo com que a maioria não necessite de linfadenectomia axilar, por ocasião da cirurgia, evitando suas complicações. A Pesquisa do Linfonodo Sentinela ainda é o padrão-ouro para o estadiamento, mas requer custos, complexidade técnica para sua realização, além de ter seus efeitos colaterais. Portanto, novas técnicas têm sido avaliadas para substituir a Pesquisa de Linfonodo Sentinela, como ultrassonografia (US) e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por US. **Objetivo:** Comparar a citologia de linfonodo axilar obtida por punção aspirativa por agulha fina guiada por US com a histopatologia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Foi realizada punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia para obtenção de citologia de linfonodo axilar em 27 pacientes com estágio inicial de câncer de mama, com indicação de Pesquisa de Linfonodo Sentinela, que foi comparada com a histopatologia do linfonodo sentinela colhido destas pacientes. Os dados foram analisados pelo Cálculo das Proporções Amostrais. **Resultados:** A média de idade foi de 51 anos e o tamanho médio de tumor foi de 1,7 cm. A média de linfonodos sentinelas removidos foi de dois. Dos subtipos histológicos, 85% foram carcinoma ductal invasivo, 7% foram carcinoma lobular invasivo e 4% carcinoma tubular e carcinoma metaplásico. A sensibilidade da citologia da PAAF foi de 45%, a especificidade de 100%, o valor preditivo positivo de 100% e o valor preditivo negativo de 73%. **Conclusão:** A citologia de linfonodo axilar obtida por PAAF guiada por US em pacientes com câncer de mama apresenta uma especificidade similar à histopatologia do linfonodo sentinela nos casos de presença de metástases axilares, todavia, quando a citologia linfonodal é negativa, não afasta a presença de implantes metastáticos axilares, devido sua baixa sensibilidade em comparação com a histopatologia do linfonodo sentinela.

Palavras-Chave: Câncer de Mama, Linfonodo Axilar, Linfonodo Sentinela, Punção Aspirativa por Agulha Fina.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second most common malignancy in women worldwide. In Brazil it is estimated 57,960 new cases in 2016. Nevertheless, the prognosis is directly related to the stage at diagnosis. In cases considered early, only 30 to 40% have impaired axilla and the majority will not need axillary lymph node dissection, avoiding its complications. The search of sentinel lymph node is still the gold standard for staging, but requires costs, technical complexity for the meeting, in addition to its side effects. Therefore, new techniques have been evaluated to replace the investigation of Sentinel Lymph Node as ultrasound and fine-needle aspiration (FNA) guided by ultrasound. **Objective:** To compare the axillary lymph node cytology obtained by fine-needle aspiration guided by ultrasonography (US) with histopathology of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. **Methods:** It was performed FNA to obtain material for cytology guided by US in 27 patients with early stage breast cancer, with indication of research of sentinel lymph node (SLN) biopsy for comparison between these two methods. Data were analyzed by the Calculation of Sampling Proportions. **Results:** The mean age was 51 years; The average of tumor size was 1.7cm. The average sentinel lymph nodes obtained was 2 lymph nodes. Among the subtypes, 85% were invasive ductal carcinoma, 7% were invasive lobular carcinoma and 4% were tubular and metaplastic carcinoma. The sensitivity of FNA was 45%, specificity 100%, positive predictive value of 100% and the negative predictive value of 73%. **Conclusion:** Axillary lymph node cytology obtained by FNA guided by US in patients with breast cancer has a specificity similar to the histology of the sentinel lymph node in case of presence of axillary metastases, however when the lymph node cytology is negative does not exclude the presence of metastatic implants, because of its low sensitivity compared to the histology of the sentinel lymph node.

Keywords: Breast Cancer, Lymph Node Axillary, sentinel lymph node, fine-needle aspiration

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotomicrografia de esfregaço citológico obtida por PAAF de linfonodo negativo para metástases em que se observa apenas linfócitos maduros, ora difusamente distribuídos ora formando pequenos agregados, além de hemácias íntegras, alguns histiócitos e material fibrinóide, HE (magnificação original x100). Fonte: Dados da pesquisa.

44

Figura 2 – Fotomicrografia de esfregaços citológicos de linfonodo sentinela positivo para metástases: A) mostrando hiper celularidade constituída predominantemente por linfócitos isolados difusamente distribuídos e B) nota-se agregado de células atípicas em meio a linfócitos e fundo hemático, HE (magnificação original x100). Fonte: Dados da pesquisa.

45

Figura 3 – Fotomicrografia de esfregaço citológico (PAAF) de linfonodo positivo em que se observam agregados de células atípicas, com núcleos arredondados, uniformes e escasso citoplasma, inclusive com pequeno lúmen central, em meio a fundo hemático e células isoladas com as mesmas características, HE (magnificação original x400). Fonte: Dados da pesquisa.

46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Mostra a expectativa de vida da população brasileira em relação ao tempo. Modificado de INCA, 2015. Fonte: IBGE 2015.	26
Gráfico 2 – Distribuição dos subtipos de carcinomas invasivos na amostra estudada. Fonte: Dados da pesquisa.	43

Tabela 1 – Características clínicas e anatomopatológicas das pacientes estudadas.	42
Tabela 2 – Comparativo entre citologia e histologia na avaliação de metástase linfonodal axilar em pacientes com câncer de mama.	47
Tabela 3 – Indicadores do Teste Diagnóstico.	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
TNM	Tumor, Linfonodo Metastático e Metástase à Distância
UICC	União Internacional Contra o Câncer
MHz	mega-hertz
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
E	Especificidade
S	Sensibilidade
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
GE	<i>General Electric</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
www	<i>World Wide Web</i>
mm	milímetro
cm	centímetro
UFPI	Universidade Federal do Piauí
HGV	Hospital Getúlio Vargas
ml	mililitros
G	Gauss
Tc99	Tecnécio Radioativo
ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
US	Ultrassonografia
CDI	Carcinoma ductal Invasivo
CLI	Carcinoma lobular invasivo
FNA	<i>Fine needle aspiration</i>
SNL	<i>Sentinel lymph node</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	24
1.1 Objetivo	33
2 PACIENTES E MÉTODOS.....	35
2.1 Tipo de Estudo e Local de Realização.....	36
2.2 Pacientes.....	36
2.2.1 Critérios de Elegibilidade.....	36
2.2.1.1 Critérios de Inclusão.....	36
2.2.1.2 Critérios de Exclusão.....	36
2.3 Coleta de Dados.....	37
2.3.1 Admissão ao Ambulatório de Mastologia.....	37
2.3.2 Coleta de Material para Citopatologia.....	37
2.3.3 Coleta de Linfonodo Sentinela.....	38
2.4 Análise de Dados.....	38
2.5 Aspectos Éticos.....	38
3 RESULTADOS.....	40
4 DISCUSSÃO.....	49
5 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICES.....	60
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados.....	63
APÊNDICE C – Tabela com resultados da coleta do material: citologia do linfonodo versus histologia de linfonodo sentinela.....	64
ANEXO.....	65
ANEXO A – Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Plataforma Brasil – Universidade Federal do Piauí.....	66

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna que se origina no tecido da glândula mamária, em particular, no ducto terminal intra-lobular. Não se constitui em uma doença de apresentação única, portanto heterogênea e que engloba dezenas de subtipos, com características de crescimento e disseminação distintos, sendo, assim, de prognóstico variado dependendo destas características (SHAH; ROSSO; NATHANSON, 2015).

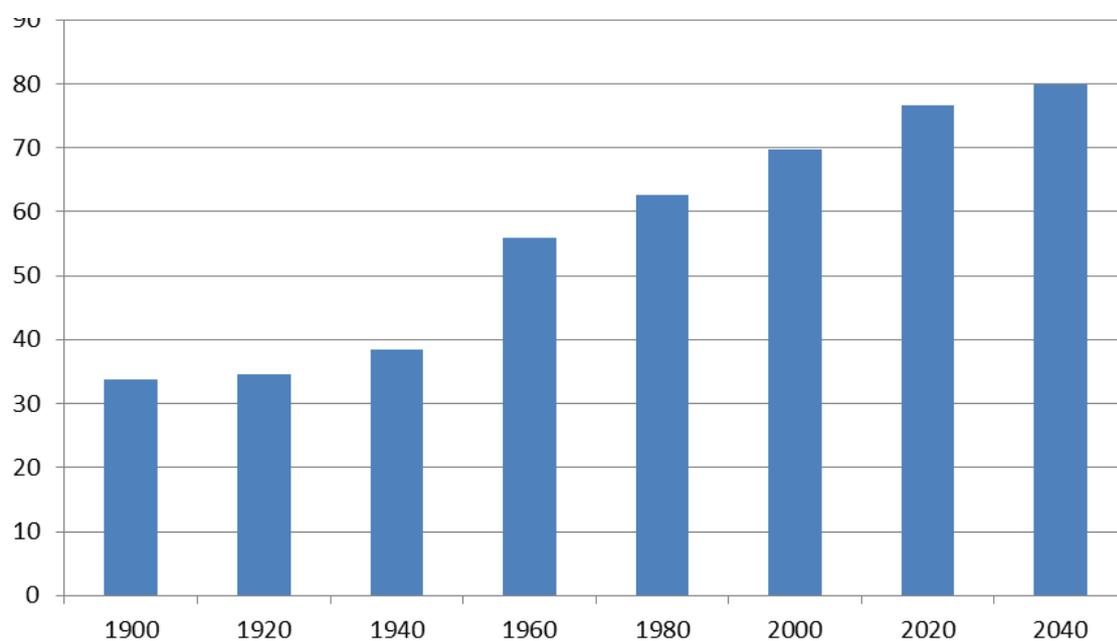
Essa patologia é a segunda neoplasia maligna mais frequente em mulheres em todo o mundo, tendo sido estimado 1,6 milhão de casos novos em 2012 (INCA, 2014). Já a estimativa de novos casos no Brasil é de 57.960 para 2016 e de 14.388 mortes, sendo 181 homens e 14.207 mulheres, com um risco estimado de 56,20 casos para cada 100 mil mulheres. É, portanto, a segunda causa de morte de mulheres brasileiras, perdendo somente para as doenças cardiovasculares. Esse montante equivale a 28,1% dos novos casos de câncer por ano no nosso país. A região Nordeste detém 11.190 do total de casos (20,5%). Já no Estado do Piauí foram estimados 580 novos casos para 2016, sendo 230 somente na capital. Outrossim, pode acometer a glândula mamária masculina, equivalendo apenas a 1% do total dos casos (INCA, 2015).

É uma doença de etiologia desconhecida, de causa multifatorial envolvendo fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama como envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante, alta densidade do tecido mamário e principalmente o fator genético, todavia, apenas cerca de 5% dos carcinomas mamários são hereditários principalmente por mutação do gene BRCA 1 e 2, sendo o restante constituído de casos esporádicos. A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco, pois a doença é pouco observada antes dos 35 anos de idade. Entretanto aumenta a incidência rapidamente no período de pré-menopausa, entre 45 e 50 anos, e progressivamente após os 50 anos (KWAN *et al.*, 2016). Após essa idade, o aumento ocorre de forma mais lenta, mas de modo contínuo, o que reforça a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença. A propósito, cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos (INCA, 2011).

Como fator contribuinte para o crescimento dos casos ano após ano, está o aumento da expectativa de vida ao nascer. Esta, no Brasil, vem tendo uma curva de

crescimento de modo exponencial, já que a expectativa de vida em 1980 era de 62,6 anos e em 2020 é esperado 76,7 anos (INCA 2015) (Figura 1).

Gráfico 1 – Expectativa de vida da população brasileira. Modificado de INCA, 2015.
Idade Média (anos)



Fonte: IBGE 2015.

Em relação ao diagnóstico do câncer de mama, a suspeita é feita por meio da palpação de nodulações, ou da observação de alterações durante o exame físico, como por exemplo, retrações de pele ou mamilo, abaulamentos, edema de pele, conhecido como *peau d'orange*, hiperemia, ulcerações e fluxo papilar sanguinolento nos casos com apresentação clínica. Já nos casos subclínicos, a suspeita pode ser feita através de visualizações de alterações na mamografia, como microcalcificações agrupadas, distorção arquitetural, assimetria focal, ou nodulações irregulares ou espiculadas, ou através da ultrassonografia, com visualização de nódulos mal delimitados, irregulares, com sombreamento acústico posterior, heterogêneos, ou distorção arquitetural. Menos comumente é empregado o uso da ressonância magnética nuclear para visualização de nodulações com impregnação de contraste (gadolínio) e rápida saída do contraste (representado por uma curva de wash up tipo III). A seguir, são colhidos fragmentos da lesão para confirmação histopatológica, através de biópsia à mão livre, guiada por US ou por estereotaxia, assim como exame de imunoistoquímica (KRISHNAMURTHY, 2009; FRASSON *et al*, 2011).

O diagnóstico realizado nas fases subclínicas da doença tem menor chance de disseminação para outros órgãos, o que torna a detecção precoce através do rastreamento populacional com a mamografia um método crucial para esta detecção (KRISHNAMURTHY, 2009). Atualmente, o rastreamento é recomendado anualmente a partir dos 40 anos de idade pela Sociedade Brasileira de Mastologia, embora que o Ministério da Saúde divirja dessa recomendação, sustentando que o rastreamento só deva ser feito entre 50 e 69 anos, de dois em dois anos (INCA, 2015).

Entretanto, o alcance das políticas públicas no nosso país é ineficiente, fazendo com que poucas mulheres tenham acesso ao exame de mamografia de forma plena e correta, além do acesso à consulta com um especialista, no caso, mastologista, ser restrito. Isso tudo acarreta que uma grande parcela de diagnóstico no nosso país ainda ser feito em fases avançadas em aproximadamente 60% das pacientes. Conseqüentemente, o torna um grande problema de saúde pública, porque o tratamento exige uma alta complexidade, gerando alto impacto socioeconômico, sem conseguir diminuir a morbimortalidade das pessoas acometidas (INCA, 2015).

Contrariamente, nos últimos 40 anos, a sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos que, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos

países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60%. A sobrevivência em um, cinco, dez e vinte anos, em países desenvolvidos, como a Inglaterra, é de 95,8%, 85,1%, 77% e 64% respectivamente (INCA, 2012). Isso porque, nos países desenvolvidos, há uma política pública abrangente e eficiente, conseguindo detectar o câncer de mama numa fase inicial em torno de 90% das vezes, o que aumenta muito a chance de cura e/ou controle da patologia. Dessa forma, apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados.

O prognóstico destas pacientes está diretamente relacionado ao estadiamento em que se encontra a doença no momento do diagnóstico. Assim como, a escolha do tipo de tratamento, tanto cirúrgico, radioterápico como quimioterápico, dependerá do tamanho e extensão local da doença, como por exemplo, a presença ou não de metástase linfonodal axilar (OZ *et al.*, 2012), além da presença ou não de disseminação à distância. De forma que, a neoplasia maligna mamária costuma se disseminar inicialmente por via linfática, gerando metástase loco-regional para cadeias ganglionares axilar, infra e supra-clavicular e mamária interna, e posteriormente por via hematogênica para órgãos distantes, principalmente ossos, fígado e pulmões (KRISHNAMURTHY, 2002; MAINIERO, 2010).

Na disseminação linfática, a via preferencial são as redes linfáticas superficiais e profundas que se dirigem para a região axilar (mais de 70%), convergindo para canais linfáticos que seguem uma sequência de linfonodos, penetrando nestes pelos canais aferentes que adentram seus córtices. O primeiro linfonodo que recebe esta drenagem da mama é chamado de linfonodo sentinela. Após a primeira filtração, a linfa sai pelo canal eferente e se dirige para um linfonodo mais adiante, e assim, sucessivamente, percorrendo toda a cadeia linfonodal. Logo, quando esse primeiro linfonodo ainda está livre de células metastáticas, muito dificilmente os demais estarão acometidos (SONG *et al.*, 2012).

Historicamente, o tratamento cirúrgico do câncer de mama incluía a dissecação da cadeia linfonodal axilar, pois lá está o sítio para onde primeiramente as células malignas desta neoplasia migram, constituindo metástase loco-regional. Dessa forma, como os tumores mais avançados tem maior probabilidade de já se apresentarem com linfonodos axilares metastáticos (cl clinicamente aumentados de

volume, endurecidos, isolados ou agrupados), além de remover a mama afetada ou segmento da mama com tumor, também era necessário retirar o conteúdo axilar - denominado linfadenectomia axilar -, seja níveis 1 e 2 de Berg (divisão anatômica em relação ao músculo peitoral menor, sendo: nível 1- linfonodos localizados lateralmente ao músculo peitoral menor, nível 2- linfonodos abaixo dele e nível 3- aqueles que estão medialmente ao músculo peitoral menor) ou níveis 1, 2 e 3, simultaneamente (ABE *et al.*, 2007; KRISHNAMURTHY, 2009; MAINIERO, 2010, ECANOW *et al.*, 2013). Consequentemente, esta parte do tratamento cirúrgico leva a uma morbidade relevante, como surgimento de linfedema e suas complicações e de deficiência sensitiva e motora no membro superior homolateral à axila dissecada, além de prolongar bastante o tempo cirúrgico, o que aumenta a complexidade do ato e seu custo operacional (DONKER *et al.*, 2014).

Entretanto, atualmente, o diagnóstico do câncer de mama está sendo feito em fases mais precoces, em tempo suficiente para que não ocorra ainda metástase axilar, em virtude dos programas de rastreamento populacional. Pois em tumores estadiados como T1 e T2 pela Classificação TNM, ou seja, Tumor, Metástase Linfonodal e Metástase à Distância, da União Internacional Contra o Câncer (UICC), que seriam menores que 2,0 cm e aqueles entre 2,0 e 5,0cm, respectivamente, somente 30 a 40% teriam metástase axilar no momento do diagnóstico (KRISHNAMURTHY, 2009; OZ *et al.*, 2012).

A propósito, muitas pacientes atualmente podem ser poupadas da dissecação axilar completa, através do emprego de uma técnica já consolidada na prática médica, na qual se identifica o linfonodo sentinela, ou seja, aquele que recebeu primeiramente a drenagem linfática da mama e se estuda unicamente esse linfonodo – ou até mais de 1 linfonodo em algumas situações – sendo possível predizer se a cadeia linfonodal está ou não comprometida por metástase, o que define o estadiamento, o prognóstico e a terapêutica da paciente. Essa técnica é chamada Pesquisa de Linfonodo Sentinela (GIULIANO *et al.*, 2010; MAINIERO, 2010). Portanto, a dissecação axilar passa a ser desnecessária a grande parte das pacientes em estágio precoce de câncer de mama (OZ *et al.*, 2012). Mais recentemente, algumas publicações apontam evidências para a não necessidade de linfadenectomia axilar, mesmo com metástase linfonodal mínima, por não aumentarem a taxa de recorrência local ou de sobrevida global, num tempo de acompanhamento de 6 anos

(LYMAN *et al.*, 2014). Entretanto exige critérios de inclusão para essa mudança de conduta, como: presença de micrometástase (metástase de 0,2 a 2,0 mm) ou macrometástase (> 2,0 mm) em até 2 linfonodos; pacientes submetidas à cirurgia conservadora da mama, as quais serão submetidas à radioterapia total de mama e axila; que sejam portadoras de receptores hormonais e que não receberam quimioterapia neoadjuvante (LYMAN *et al.*, 2014).

Dessa maneira, o conhecimento do status axilar é o fator prognóstico mais importante no câncer de mama inicial e o melhor indicador de sobrevida a longo prazo (SONG *et al.*, 2012; MAINIERO, 2010; FUNG *et al.*, 2014), principalmente com o aumento do entendimento das suas bases moleculares (BOLAND *et al.*, 2015). Exemplificando, quando a paciente tem linfonodo metastático diminui em 5 anos a sobrevida de 40% das pacientes (SONG *et al.*, 2012).

Por outro lado, a Pesquisa de Linfonodo Sentinela possui algumas limitações, entre elas: a necessidade de ter uma estrutura hospitalar e laboratorial que possibilite sua execução, como um serviço de Medicina Nuclear para fazer linfocintilografia prévia ou possuir corante azul patente V para injeção no intra-operatório necessários para sua localização. Além de serviço de Patologia intra ou extra-hospitalar que possa fazer o estudo do linfonodo sentinela no transoperatório. Tudo isso eleva o custo do procedimento, além de limitá-lo aos locais que possuem essa estrutura mais complexa (BOUGHEY *et al.*, 2010; KRISHNAMURTHY, 2009). Além disso, o procedimento supracitado, por ser invasivo, não é isento de complicações, o que ocorre em 4 a 14% das vezes, podendo ocasionalmente levar a diminuição da sensibilidade de áreas do membro superior homolateral à cirurgia, formação de seromas, surgimento de dor crônica, alterações de mobilidade do membro superior, reações anafiláticas de intensidade leve a grave com a utilização do corante azul patente V e até casos relatados de linfedema de membro superior (MOORMAN *et al.*, 2015). Além do fato que, por ser um procedimento cirúrgico, prolonga também o tempo total cirúrgico e anestésico necessário para a remoção da tumoração. Assim como, há casos em que o linfonodo sentinela não é localizado, perdendo a oportunidade de se conhecer o status linfonodal de forma menos agressiva (CHO *et al.*, 2009; BOUGHEY *et al.*, 2010; MAINIERO, 2010), já que obriga a realização da linfadenectomia total.

Como alternativa, alguns estudos vem tentando validar a utilização de outros métodos que possam também fazer a avaliação segura do status dos linfonodos axilares no lugar da Pesquisa de Linfonodo Sentinela (CHO *et al.*, 2009). Entre eles, a avaliação das características ultrassonográficas para tentar prever o potencial de malignidade ou não dos linfonodos visualizados, o que vem mostrando certas limitações na acurácia do método somente com os dados de imagens (OZ *et al.*, 2012), embora tenha havido o desenvolvimento de transdutores com maior resolução espacial, usando alta frequência (7,5 MHz ou mais), necessários para identificar e caracterizar os linfonodos adequadamente (MAINIERO, 2010; PESSOA *et al.*, 2014). Entre as características analisadas estão: tamanho do linfonodo, espessura do córtex, morfologia arredondada, hipoecogenicidade, perda de hilo centralizado, hipertrofia cortical excêntrica, entre outras (FUNG *et al.*, 2014). Linfonodos de aspecto normal apresentam-se com formato oval, tendo a razão do comprimento pela largura maior que 2, tem um hilo de gordura hiperecogênico e um fino córtex (MAINIERO, 2010). Alguns dos estudos mostraram que a avaliação da espessura cortical, apagamento do hilo e fluxo cortical não-hilar são mais importantes que o critério tamanho (ECANOW *et al.*, 2013; MAINIERO, 2010).

Estas características são decorrentes da própria fisiologia da metástase linfonodal porque as células metastáticas se implantam nos seios subcapsulares da cortical, dilatando-a e distendendo-a (ECANOW *et al.*, 2013; PESSOA *et al.*, 2014). Dentre essas alterações, a espessura da cortical dos linfonodos é uma das que tem melhor relação com metástases, variando o ponto de corte na literatura de 2,3mm (PESSOA *et al.*, 2014; DEURLOO, 2002) até 3mm (ECANOW *et al.*, 2013) ou 4mm (OZ, 2012). Oz e colaboradores (2012) mostraram que espessura > 4 mm tem sensibilidade de 86% e especificidade de 87%, enquanto que no ponto de corte de 3 mm, 96% e 37%, respectivamente.

Já nos critérios de invasão capsular e fluxo sanguíneo não-hilar não foram estatisticamente significante em avaliações anteriores (ORUWARI *et al.*, 2002; PESSOA *et al.*, 2014). De uma forma geral, o exame de linfonodos por imagem melhora a detecção de linfonodos patológicos em comparação com o exame clínico unicamente (ECANOW *et al.*, 2013).

Entretanto, há uma heterogeneidade de resultados na literatura porque o exame ultrassonográfico é operador e aparelho dependente (PESSOA *et al.*, 2014).

Desse modo, sensibilidade desse método varia de 54 a 95% e especificidade 44 a 100%. Song *et al.* (2012) usaram como critério a razão entre comprimento versus altura, usando com ponto de corte $> 2,0$, com sensibilidade (S) de 94,1%, especificidade (E) de 95,6%, VPP de 94,1% e VPN de 95,6%. Por outro lado, utilizando o ponto de corte da espessura do córtex de 2,75mm, Pessoa *et al.* (2014) encontrou sensibilidade de 82,7% e especificidade de 82,2% para axila positiva no anatomopatológico.

Entretanto, a aparência de linfonodos com metástase e linfonodos hiperplásicos ou normais, tem uma especificidade limitada, o que invalida a acurácia deste método (MAINIERO, 2010).

Mais recentemente outros trabalhos tem demonstrado melhora da acurácia quando se associa as características de imagem através da ultrassonografia pré-operatória e a coleta de material através de Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) destes linfonodos para a análise citopatológica. Esta associação vem se mostrando bastante eficaz, segura e redutora de custos operacionais (MAINIERO, 2010; OZ *et al.*, 2012). Dessa maneira, algumas evidências também mostram que em linfonodos com características ultrassonográficas suspeitas, como tamanho aumentado acima de 2 cm, fluxo não-hilar cortical ao Color Doppler, mudança da posição do hilo e espessura do córtex maior que 3mm, a citopatologia possui sensibilidade e especificidade de 86% e 100%, respectivamente, na determinação da presença ou não de metástase linfonodal. Isto confere uma acurácia elevada ao método, podendo então até tornar a Pesquisa do Linfonodo Sentinela desnecessária, quando a citopatologia for positiva, o que minimiza o custo e a demora com esse procedimento, permitindo passar para a dissecação axilar diretamente ou não fazer nenhum procedimento cirúrgico na axila, mas somente radioterapia axilar, conforme apontam dados de estudos mais recentes (GIULIANO *et al.*, 2010). As incertezas sobre citologia de PAAF de linfonodos axilares versus biópsia de linfonodo sentinela em cânceres de mama iniciais e a escassez de dados, nos levou à concepção do presente estudo.

1.1 Objetivo

Comparar a citologia da punção aspirativa de linfonodo axilar guiada por ultrassonografia com a histopatologia do linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama.

2. PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo e Local de realização

Trata-se de um estudo Transversal realizado no Setor de Mastologia da Clínica Ginecológica do Hospital Getúlio Vargas (HGV) / UFPI, em Teresina, Piauí.

2.2 Pacientes

O estudo envolveu 27 pacientes do sexo feminino, atendidas no Setor de Mastologia da Clínica Ginecológica do Hospital Getúlio Vargas (HGV) no período de Março a Julho de 2016, com diagnóstico de carcinoma invasivo de mama, operável, com indicação de Pesquisa de Linfonodo Sentinela por ocasião do tratamento cirúrgico.

A seleção da amostra deu-se por amostragem ocasional de procura ao Serviço, a qual foi formada pelos elementos que apareceram sucessivamente na ordem de chegada ao serviço, até completar o número da amostra. Desta forma, todas as pacientes admitidas neste serviço, durante esse período, foram incluídas no trabalho.

2.2.1 Critérios de elegibilidade

2.2.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas pacientes que possuíam o diagnóstico de Neoplasia Maligna de Mama, podendo ser de qualquer subtipo (Ductal ou Lobular Invasivo e outros) e que tinham indicação para Pesquisa de Linfonodo Sentinela.

2.2.1.2 Critérios de Exclusão

Paciente com contraindicação para realização da Pesquisa de Linfonodo Sentinela como, por exemplo: cirurgia prévia no oco axilar, alergias ao contraste Azul Patente V e/ou Tecnécio-fitato; Ter se submetido a tratamento quimioterápico neoadjuvante; Não concordar com o termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa.

2.3 Coleta de Dados

A coleta de dados ocorreu entre Março e Julho de 2016. A sistematização para a aquisição dos dados deu-se da seguinte forma:

2.3.1 Admissão ao Ambulatório de Mastologia

As pacientes admitidas no Ambulatório de Mastologia do HGV por procura espontânea ou referenciamento de outro serviço de saúde, com diagnóstico histopatológico de Neoplasia Invasiva de Mama, do subtipo Lobular, Ductal e outros, ou que foram diagnosticadas nesse Ambulatório, foram convidadas a participar do estudo, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.3.2 Coleta de Material para Citopatologia

No dia da última consulta ambulatorial pré-operatória ou antes de iniciar o ato cirúrgico foi realizado o procedimento de Punção Aspirativa por Agulha Fina Guiada por Ultrassonografia pelo pesquisador utilizando a seguinte técnica:

1. A paciente estando em decúbito dorsal, com membro superior homolateral à mama afetada elevado e mão abaixo da cabeça, com tronco despido;
2. Assepsia rigorosa da região axilar com Clorexidina aquosa;
3. Localização de um linfonodo axilar na área em que mais comumente se encontra o Linfonodo Sentinela (entre linhas axilares anterior e posterior, inferiormente a implantação capilar axilar), representativo em relação ao tamanho e características ultrassonográfica suspeitas ou não, utilizando um aparelho de Ultrassonografia portátil, Logic E (General Eletric, Jiangsu, China), com transdutor linear L 12, frequência de 7,5 a 12 MHz;
4. Infiltração anestésica local com Xilocaína a 2%, 1,5ml, usando seringa 3 ml e agulha hipodérmica 26G (0,45 x 13 mm), nas paciente que estavam no ambulatório.

Naquelas que já estavam no centro cirúrgico, a coleta só foi realizada com a paciente já sob efeito de anestesia geral, sem necessidade de infiltração anestésica local;

5. Punção com agulha fina 21G (0,8 x 30 mm) acoplada em seringa de 20 ml e Citoaspirador manual PM-4001;

O material aspirado foi colocado em lâminas de vidro através de esfregaço para distensão celular e fixado utilizando como líquido fixador Álcool absoluto a 99,3% com intuito de desidratação e diferenciação celular (CAPUTO *ET al.*, 2010). Foram realizadas duas punções do mesmo linfonodo para maior representatividade da amostra, totalizando 4 lâminas por cada paciente a ser examinadas. A seguir, envio do material para o mesmo laboratório que realiza o exame do linfonodo sentinela de rotina para o Hospital Getúlio Vargas.

2.3.3 Coleta de Linfonodo Sentinela

O Linfonodo Sentinela foi colhido durante procedimento cirúrgico planejado para cada paciente, após localização por injeção de corante Azul Patente V ou por linfocintigrafia usando Fitato-Tc99 e localizado utilizando uma sonda de Gama Probe no transoperatório. Foi enviado ao laboratório para exame no transoperatório sem nenhum fixador e intacto.

2.4 Análise dos Dados

Os dados obtidos foram armazenados em um banco eletrônico criado no programa Excel 2010 (Windows 7) e posteriormente analisados utilizando Cálculo das Proporções Amostrais.

2.5 Aspectos Éticos

Atendendo aos aspectos éticos que regem as pesquisas envolvendo seres humanos, preconizados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de

Saúde foi elaborado um termo de consentimento livre e esclarecido, com o intuito de preservar a privacidade e confidencialidade dos participantes.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí sob o número de CAAE 49458215.4.0000.5214, através da submissão pela Plataforma Brasil. Somente após a obtenção de parecer favorável é que se iniciou a coleta de dados.

Assegurou-se aos participantes o anonimato e todos os princípios bioéticos regidos pela Resolução nº 466/2012, bem como o comprometimento de comunicar à instituição os resultados do estudo, após a conclusão deste trabalho.

3. RESULTADOS

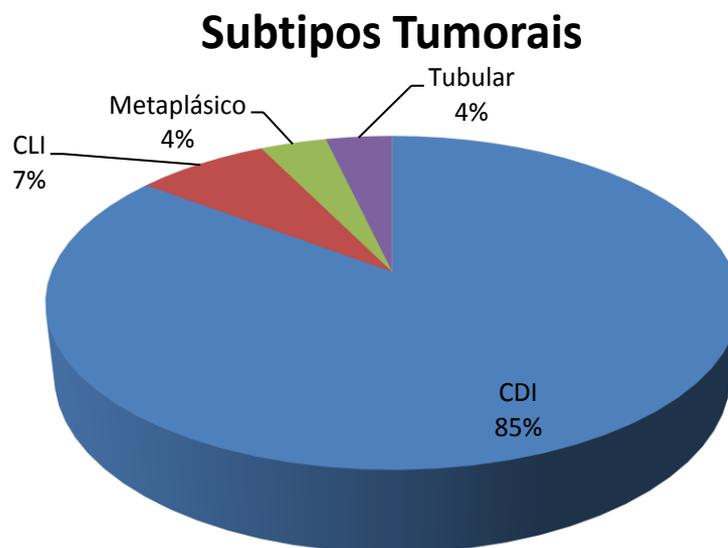
Este trabalho incluiu 27 pacientes com diagnóstico de carcinoma invasivo inicial de mama, que foram submetidas a tratamento cirúrgico, utilizando a pesquisa de linfonodo sentinela. As características clínicas e anatomopatológicas levaram em consideração a idade, tamanho do tumor, tipo histológico e número de linfonodos sentinelas (Tabela 1 e Gráfico 2). Das 27 pacientes estudadas, houve discordância em 6 casos, sendo citologias da PAAF negativas para metástase enquanto as histopatologias dos linfonodos sentinelas foram positivas para metástases, conferindo falso-negativo da citologia (Figura 1). Das 21 pacientes restantes, houve concordância entre citologia e histologia, sendo 16 delas negativas e 5 positivas para ambas as técnicas (Figura 2 e 3 e Tabela 2). Assim, a sensibilidade da citologia em comparação com a histologia do linfonodo sentinela foi de 45%, a especificidade de 100%, o valor preditivo positivo de 100% e o valor preditivo negativo de 73% (Tabela 3).

Tabela 1: Características clínicas e anatomopatológicas das pacientes estudadas.

Característica	Média
Idade (anos)	51 (33 – 73)
Tamanho do tumor (cm)	1,7 (0,7 – 3,7)
Linfonodos Sentinelas	2 (1 – 6)

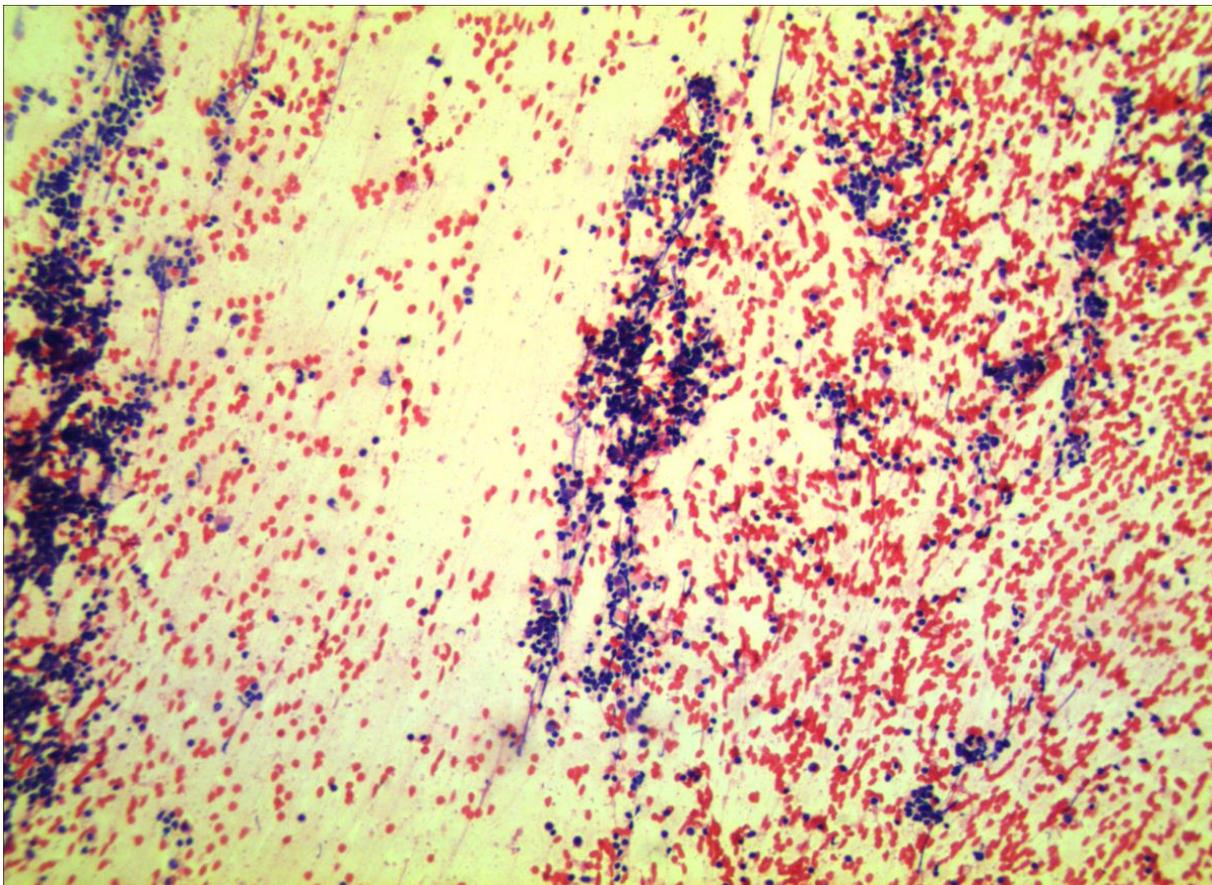
Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 2: Distribuição dos subtipos de carcinomas invasivos na amostra estudada.



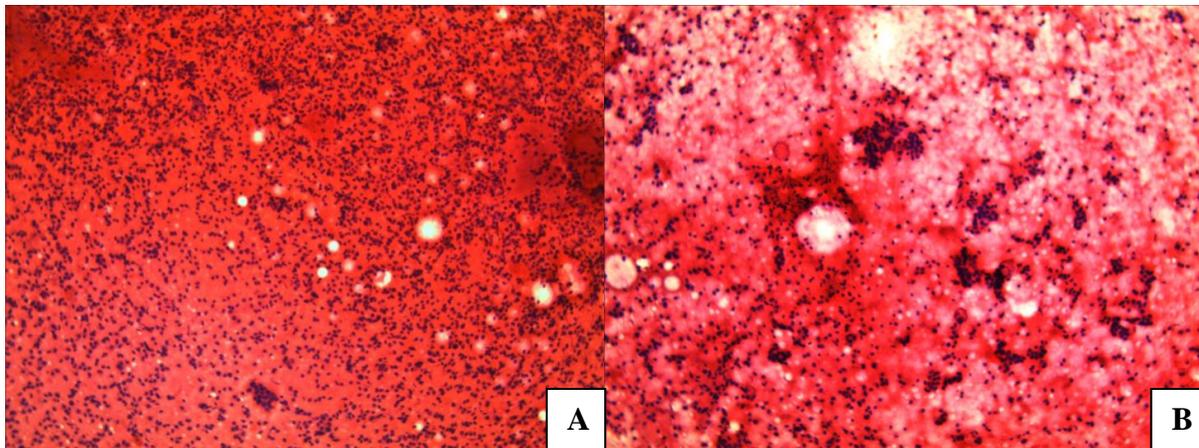
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 1: Fotomicrografia de esfregaço citológico obtida por PAAF de linfonodo negativo para metástases em que se observam apenas linfócitos maduros, ora difusamente distribuídos ora formando pequenos agregados, além de hemácias íntegras, alguns histiócitos e material fibrinóide, HE (magnificação original x100).



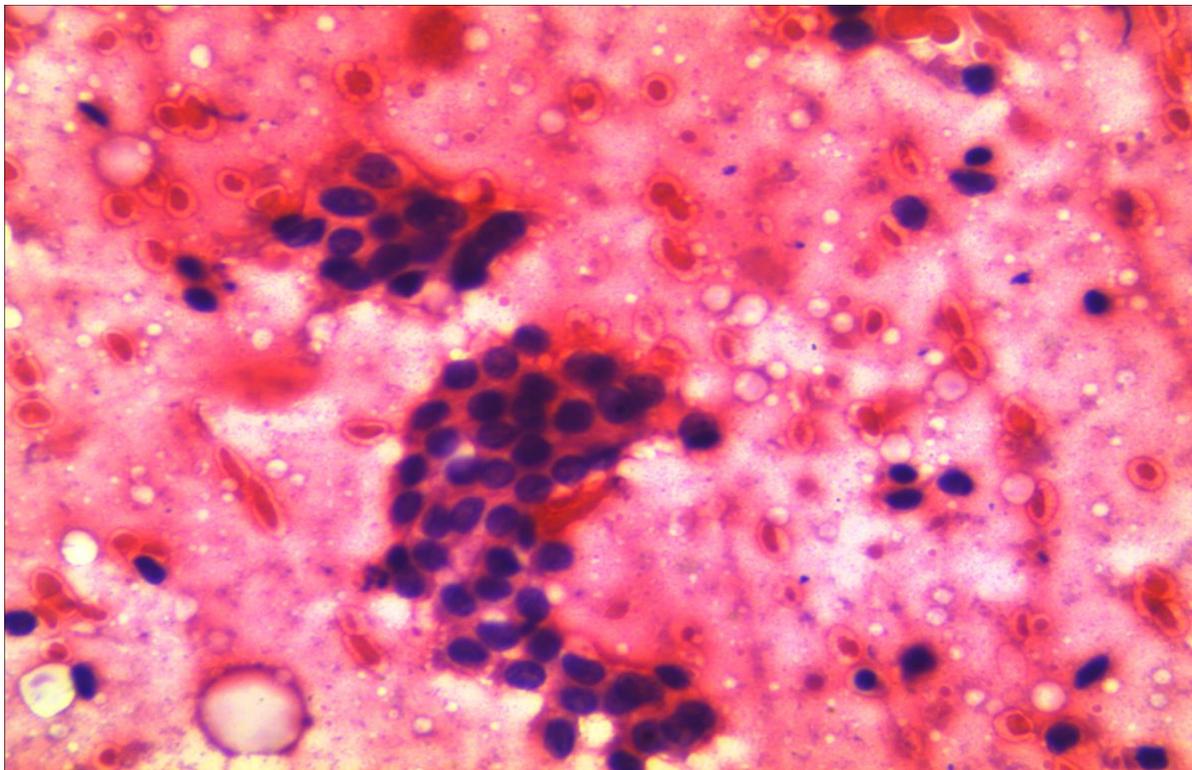
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 2 – Fotomicrografia de esfregaços citológicos de linfonodo sentinela positivo para metástases: A) mostrando hiper celularidade constituída predominantemente por linfócitos isolados difusamente distribuídos e B) nota-se agregado de células atípicas em meio a linfócitos e fundo hemático, HE (magnificação original x100).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3: Fotomicrografia de esfregaço citológico (PAAF) de linfonodo positivo em que se observam agregados de células atípicas, com núcleos arredondados, uniformes e escasso citoplasma, inclusive com pequeno lúmen central, em meio a fundo hemático e células isoladas com as mesmas características, HE (magnificação original x400).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2: Comparativo entre citologia e histologia na avaliação de metástase linfonodal axilar em pacientes com câncer de mama.

Citologia	Histologia		Total
	COM metástase	SEM metástase	
Positiva	5		5
Negativa	6	16	22
Total	11	16	27

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3: Indicadores do Teste Diagnóstico.

INDICADORES	%
Sensibilidade	45
Especificidade	100
Valor Preditivo Positivo	100
Valor Preditivo Negativo	73

Fonte: Dados da pesquisa.

5. DISCUSSÃO

Diante da elevada incidência de câncer de mama, o diagnóstico nas fases iniciais tem sido observado com uma frequência cada vez maior devido aos programas de rastreamento populacional feitos em vários países, inclusive no Brasil, embora que de forma ainda ineficiente (OZ *et al.*, 2012; INCA, 2014). Dessa forma, muitas pacientes não apresentam comprometimento metastático das cadeias linfonodais axilares, nesta fase, ou quando apresentam, esse comprometimento é mínimo, o que torna desnecessária a linfadenectomia axilar e evita suas inúmeras complicações (GIULIANO *et al.*, 2011; FUNG *et al.*, 2014).

Sendo assim, a avaliação do status axilar feito somente pelo exame físico se mostrou muito falho, já que das pacientes com linfonodo metastático, 15 a 60% tem axila clinicamente negativas (PESSOA *et al.*, 2014). Da mesma forma, a avaliação dos linfonodos axilares utilizando os critérios ultrassonográficos como espessura do córtex, hipoecogenicidade e excentricidade do hilo se mostrou ainda com limitação de acurácia (BONNEMA *et al.*, 2007; PESSOA *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2011; POPLI *et al.*, 2006; ALTOMARE *et al.*, 2007).

Como alternativa, Bonnema *et al.*, (1997) adicionou a coleta de material por punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia em linfonodos axilares não palpáveis de pacientes com câncer de mama e comparou com a histologia de linfonodos sentinelas conseguindo sensibilidade de 80% e especificidade de 100%. A partir daí vários trabalhos sido conduzidos no sentido de consolidar essa técnica, a qual é mais simples e com menor custo na prática diária (PESSOA *et al.*, 2014). Entretanto, todos esses estudos tem demonstrado que há um fator limitante nessa avaliação em virtude do valor preditivo negativo não ser tão elevado, pois uma citologia negativa ainda não afasta uma metástase linfonodal, principalmente nos casos de implantes tumorais muito pequenos, menores que 5,0 mm (MAINIERO, 2010). Entretanto, a cada novo trabalho a taxa de detecção tem aumentado, graças à evolução dos exames de imagem com aparelhos de ultrassonografia que mostram mais detalhes da estrutura dos linfonodos (PESSOA *et al.*, 2014)

No presente estudo, foi colhido material de linfonodos de todas as pacientes com câncer de mama inicial, independente de apresentarem ou não anormalidades morfológicas suspeitas de malignidade ao ultrassom. Notamos que a grande maioria das pacientes é representada por carcinoma ductal invasivo e em menor quantidade carcinoma lobular invasivo e tumores de bom prognóstico, em concordância com

dados da literatura (ALTOMARE *et al.*, 2007). Do mesmo modo, todas as pacientes estudadas foram estadiadas como câncer inicial, já que os casos avançados preferencialmente são encaminhados para quimioterapia neoadjuvante, o que foi considerado um critério de exclusão, pois se torna um fator de confusão na análise citológica do linfonodo, embora não seja contraindicação atualmente para pesquisa de linfonodo sentinela (LYMAN *et al.*, 2014; GALIMBERTI *et al.*, 2015). Por outro lado, a coleta de citologia de linfonodos antes de iniciar a quimioterapia neoadjuvante tem se mostrado de grande valia, tanto para um estadiamento mais fidedigno em comparação somente com exame físico, quando para avaliação de resposta da quimioterapia neoadjuvante em caso da citologia prévia ser positiva (GALIMBERTI *et al.*, 2015), embora não tenha sido avaliado nesse trabalho.

A quantidade de linfonodos sentinela encontrados com uma média de 2 por paciente é compatível com os demais trabalhos publicados (DONKER *et al.*, 2014), embora seja relatado que alguns cirurgiões optem por retirarem linfonodos para-sentinelas.

A maior limitação observada até o momento é o Valor Preditivo Negativo ainda moderado, que no caso deste trabalho foi por conta dos casos falso-negativos, aumentados quando o método é utilizado nas pacientes indistintamente se possuem ou não linfonodos axilares com alterações de imagens suspeitas de implantes metastáticos (BOUGHEY *et al.*, 2010; MAINIERO, 2010). Na literatura os falsos-negativos variam de 28,1% a 31% (MOORMAN *et al.*, 2015).

Um dos fatores desses falsos-negativos seria a falha em detectar linfonodos com pequenos depósitos de metástases (menor que 5,0 mm) ou micrometástases (menor que 2,0 mm) ou acometimento de somente um linfonodo. Esse falso-negativo é semelhante com a utilização da Core Biopsy (biopsia por fragmento com agulha grossa), já que em linfonodos com pequenos depósitos de células metastáticas é difícil atingir essa pequena área, além de ter maior custo e ser mais invasivo (RAO *et al.*, 2009; MAINIERO, 2010; FUNG *et al.*, 2014). Além disso, nem sempre podemos assegurar que o linfonodo puncionado corresponde ao linfonodo sentinela.

Entretanto, em um dos casos de falso-negativo, foi observado atipias celulares na amostra estudada. Isso pode nos alertar que em casos de atipias

celulares temos que ter mais cuidado. Talvez fazer nova coleta para melhor amostragem ou até considerarmos como positivo seria mais adequado.

Portanto, neste estudo a citologia de linfonodo axilar em paciente com câncer de mama inicial em relação à Pesquisa de Linfonodo Sentinela apresentou 6 falsos-negativos, já que a citologia foi negativa quando a histologia do linfonodo sentinela evidenciou metástase.

Contrariamente, nenhum falso-positivo foi observado, já que todas as citologias positivas foram comprovadas pela histologia do linfonodo sentinela.

Dessa forma, de 11 pacientes com metástase linfonodal o teste só diagnosticou 5 delas, evidenciando uma sensibilidade de 45%. Essa sensibilidade ficou abaixo da média encontrada nos estudos realizados anteriormente. Um dos prováveis motivos dessa discrepância seria a pequena amostra incluída nesse trabalho frente a uma patologia tão prevalente. No estudo de Oruwari *et al.*, (2002), a amostra foi semelhante, mas eram de pacientes com casos avançados, o que refletiu numa sensibilidade e especificidade muito altas, diferentemente desse estudo

Por outro lado, todas as pacientes sem metástase linfonodal axilar, tiveram a citologia negativa, resultando uma especificidade máxima. Da mesma forma, todos os casos com citologia positiva tinham metástase no linfonodo sentinela, sendo o valor preditivo positivo de 100%. Contrariamente, das 22 mulheres com citologia negativa pela punção do linfonodo, apenas 16 delas não tinham metástase, o que diminuiu o valor preditivo negativo. Assim, não podemos ainda garantir que no caso de citologia negativa, não haja doença metastática pelo moderado valor preditivo negativo.

Ao contrário, a punção aspirativa por agulha fina quando positiva, pode evitar a pesquisa do linfonodo sentinela em casos que se opte por linfadenectomia axilar diretamente. O que não temos resposta ainda é se podemos evitar o esvaziamento axilar nesses casos, seguindo o que os trabalhos ACOSOG Z0011 (GIULIANO *et al.*, 2011) e EORTC AMAROS (DONKER *et al.*, 2014) mostraram, que a radioterapia em axilas minimamente comprometidas com metástase promove sobrevida semelhante às pacientes submetidas a esvaziamento axilar e, assim, só faríamos radioterapia nesses casos, ou como outra estratégia, mandaríamos a paciente para quimioterapia neoadjuvante e repetiríamos a punção aspirativa após os ciclos para saber se axila negativou (MAINEIRO, 2010; GAMLAMBERTI *et al.*, 2015). De outro lado, um

trabalho importante relacionou que citologia positiva no pré-operatório indica maior extensão de doença metastática na axila, o que não evitaria o esvaziamento axilar na maioria das pacientes (94%) compatíveis com os critérios de inclusão do ACOSOG Z011, o que poderia evitar a pesquisa de linfonodo sentinela nessas pacientes, já que a média de linfonodos comprometidos é de 4 linfonodos, além de maior presença de doença extra-capsular (BOLAND *et al.*, 2015).

Nesse sentido, este método poderá reduzir o custo do procedimento de pesquisa de linfonodo sentinela, já que este último é um procedimento mais invasivo, demandando maior tempo cirúrgico e anestésico, e complexo, pois exige utilização de medicina nuclear para a linfocintilografia ou de corantes que podem levar a anafilaxia. Além de evitar a linfadenectomia nos casos em que não há localização do linfonodo sentinela seja em pacientes obesas ou com congestão dos vasos linfáticos aferentes por células tumorais (SAPINO *et al.*, 2003; BOUGHEY *et al.*, 2010), além de evitar os efeitos colaterais da pesquisa de linfonodo sentinela como dor, perda de sensibilidade e linfedema do membro superior (CHO *et al.*, 2009; BOUGHEY *et al.*, 2010; MAINIERO, 2010).

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo nos permitiram concluir que a citologia da punção aspirativa com agulha fina de linfonodo axilar em paciente com carcinoma mamário em comparação com a histologia da biópsia do linfonodo sentinela apresenta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 45%, 100%, 100% e 73%, respectivamente. Portanto, a citologia positiva da Punção Aspirativa por Agulha Fina apresenta uma especificidade semelhante à biópsia do linfonodo sentinela nos casos de doença metastática axilar, mas não consegue afastar implantes metastáticos quando o exame é negativo, pela sua baixa sensibilidade.

REFERÊNCIAS

ABE, H. *et al.* US-guided Core Needle Biopsy of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer: Why and How to Do it. **Radio Graphics**, v. 27, n. 1, p. 91-99, 2007.

ALTOMARE, V. *et al.* Axillary Lymph Node Echo-guided Fine-Needle Aspiration Cytology Enables Breast Cancer Patients to Avoid a Sentinel Lymph Node Biopsy. Preliminary Experience and a Review of the Literature. **Surg Today**, v. 37, n. 1, p. 735-9, 2007.

BOLAND, M. R. *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. **EJSO**, v. 41, n. 1, p. 559-565, 2015.

BONNEMA, J. *et al.* Ultrasound guided aspiration biopsy for detection of axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. **World J Surg**, v. 2, n. 1, p. 270-274, 1997.

BOUGHEY, J. C. *et al.* Cost Modeling of Preoperative Axillary Ultrasound and Fine-Needle Aspiration to Guide Surgery for Invasive Breast Cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 17, n. 4, p. 953-958, apr. 2010.

CAPUTO, L. F. G. ; MOTA, E. M.; GITIRANA, L. B. Técnicas citológicas. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. v. 2. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2010. p. 189-213.

CHO, N. *et al.* Preoperative Sonographic Classification of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer: Node-to-Node Correlation with Surgical Histology and Sentinel Node Biopsy Results. **Am J Radiol**, v. 193, n. 1, p. 173-179, 2009.

CIATTO, S. *et al.* Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. **Breast Cancer Res Treat**, v. 103, n. 1, p. 85-91, may. 2007.

DEURLOO, E. E. *et al.* Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. **Eur J Cancer**, v. 39, n. 1, p. 1068-1073, 2002.

DONKER, M. *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 15, n.1, p. 1303-1310, 2014.

ECANOW, J. S. *et al.* Axillary Staging of Breast Cancer: What the Radiologist Should Know? **Radio Graphics**, v. 33, n. 1, p. 1589-1612, 2013.

FRASSON, A. *et al.* **Doenças da mama: Guia Prático Baseado em Evidências**. São Paulo: Editora Ateneu, 2011.

FUNG, A. D. *et al.* Performance Characteristics of Ultrasound-Guided Fine-needle Aspiration of Axillary Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer Employing Rapid On-Site Evaluation of Adequacy: Analysis of 136 Cases and Review of the Literature. **Cancer Cyt**, v. 1, n.1, p. 282-291, 2014.

GALIMBERTI, V. *et al.* Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: Five-year Follow-up of Patients with Clinically Node-negative or node-positive Disease before Treatment. **Eur J Surg Oncol**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2015.

GIULIANO, A. E. *et al.* Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastase: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 305, n. 6, p. 569-575, 2011.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2015.

_____. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>>. Acesso em: 01 nov. 2015.

_____. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118 p. Disponível em: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2015.

KRISHNAMURTHY, S. Current Applications and Future Prospects of Fine-Needle Aspiration Biopsy of Locoregional Lymph Nodes in the Management of Breast Cancer. **Cancer (Cancer Cytopathol)**, v. 117, n. 1, p. 451-562, 2009.

_____. *et al.* Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Indeterminate and Suspicious Axillary Lymph Nodes in the Initial Staging of Breast Carcinoma. **Am Cancer Soc**, v. 95, n. 5, p. 982-988, 2002.

LEMONS, S. *et al.* Detection of axillary metastases in breast cancer patients using ultrasound and colour Doppler combined with fine needle aspiration cytology. **Eur J Gynaecol Oncol**, v. 26, n. 2, p. 165-166, 2005.

LYMAN, G. H. *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 1, p. 1365-1383, 2014.

KWAN M. L. *et al.* Race/ethnicity, genetic ancestry, and breast cancer-related lymphedema in the Pathways Study. **Breast Cancer_Res Treat**. 2016. [Epub ahead of print]

MAINIERO, M. B. Regional Lymph Node Staging in Breast Cancer: The Increasing Role of Imaging and Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Fine Needle Aspiration. **Radiol Clin N Am**, v. 48, n. 1, p. 989-997, 2010.

MOORMAN, A. M. *et al.* A. Pre-operative ultrasonographic evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: for which group still of additional value and in which group cause for special attention? **Ultrasound in Med. & Biol**, v. 41, n. 11, p. 2842-2848, 2015.

ORUWARI, J. U. N. *et al.* Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. **The Am J Sur**, v. 184, n. 2002, p. 307-309, 2002.

OZ, A. *et al.* Efficiency of Ultrasound and Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology in Preoperative Assessment of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer. **J Breast Cancer**, v. 15, n. 2, p. 211-217, 2012.

PESSOA, E. C. *et al.* Punção aspirativa de linfonodo axilar guiada pela ultrassonografia é eficaz como método de predição de acometimento linfonodal em paciente com câncer de mama? **Rev Bras. Ginecol Obstet.**, v. 36, n. 3. p. 118-123, 2014.

POPLI, M. B. *et al.* Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. **Australasian Radiol**, v. 50, n. 1, p. 122-126, 2006.

RAO, R. *et al.* Axillary Staging by Percutaneous Biopsy: Sensitivity of Fine-Needle Aspiration Versus Core Needle Biopsy. **Ann Surg Oncol**, v. 16, n. 1, p. 1170-1175, 2009.

SAPINO, A. *et al.* Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. **British J Cancer**, v. 88, n. 1, p. 702-706, 2003.

SHAH R., ROSSO K., NATHANSON S. D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. **World J Clin Oncol**, v.10, n. 5, p. 283-298, 2014.

SONG, S. E. *et al.* Classification of Metastatic versus Non-metastatic Axillary Nodes in Breast Cancer Patients: Value of Cortex-Hilum Area Ratio with Ultrasound. **J Breast Cancer**, v. 15, n. 1, p. 65-70, 2012.

VAN RIJK, M. C. *et al.* Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration Cytology Can Spare Breast Cancer Patients Unnecessary Sentinel Lymph Node Biopsy. **Ann Surg Oncol**, v. 13, n. 1, p. 31-35, 2005.

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Estudo comparativo entre a citologia da punção aspirativa de linfonodo axilar e histopatologia de linfonodo sentinela em mulheres com câncer de mama.

Pesquisador responsável: Prof. Dr Benedito Borges da Silva e pesquisador assistente Lívio Portela Cardoso Coelho.

Instituição/Departamento: Universidade Federal do Piauí/ Programa de Pós-graduação em Ciências e Saúde / Telefone para contato: (86) 3215-5859 / (86) 9940 – 0908.

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada a colaborar com um estudo. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes que você participe. Você tem o direito de **desistir** de participar da pesquisa a qualquer momento. Em caso de faixa etária inferior a 18 anos, o termo deve ser consentido pelos responsáveis. Este estudo segue fielmente a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que assegura a integridade física e psíquica das pessoas envolvidas em pesquisas científicas, além de garantir o anonimato e o livre arbítrio em participar ou não, além de poder desistir em qualquer momento.

Objetivo do estudo: Comparar a eficácia da citopatologia de linfonodos axilares obtida por Punção Aspirativa com Agulha Fina com a histopatologia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama.

Procedimentos. Sua participação nesta pesquisa consistirá, em caso de concordância, em ser submetida a um exame de coleta de material através de Punção Aspirativa com Agulha Fina guiada por Ultrassonografia, antes do procedimento cirúrgico que irá se submeter para o tratamento da sua patologia, sob anestesia.

Benefícios. Esta pesquisa trará maior conhecimento sobre o tema abordado, com benefício direto para as pacientes que irão ser tratadas pelo câncer de mama no futuro, podendo as mesmas serem poupadas de cirurgia na axila, como hoje ainda é feita, pela luz do conhecimento, o que poderá diminuir as possíveis complicações que esse procedimento pode acarretar e melhorar o acesso ao método em muitos locais que não tem estrutura tão complexa.

Riscos. O risco envolvido neste trabalho é o inerente a uma punção percutânea por agulha fina: pequeno hematoma superficial, sem mais complicações; outro risco é efeito adverso da anestesia local com lidocaína a 1%, que são decorrentes de superdose ou de injeção intravenosa inadvertida, tais como: cefaléia, hipotensão arterial, zumbido no ouvido, parestesias (sensação de formigamento em língua e lábios) e mais graves, convulsão e colapso cardiovascular. Para diminuir esses riscos a punção será realizada cuidadosamente por administração subcutânea, utilizando agulha calibre 13 x 4,5mm e realizado aspiração antes da injeção para certificar-se que a mesma não se encontra intravenosa. No caso de hematoma, será recomendado uso de compressa com gelo e analgésicos se necessário. Dessa maneira, não haverá nenhum prejuízo para a realização do tratamento proposto para a sua patologia.

Anonimato. Os sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, eu, _____, RG: _____, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

Participante

Pesquisador Responsável

Local: _____ Data: __ / __ / __

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa-UFPI /Campus Universitário Ministro Petrônio Portella – Ininga. CEP: 64.049-550 - Teresina – PI /Tel.: (86) 3215-5737.

Apêndice B – Ficha de coleta de dados.

“ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A CITOLOGIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA DE LINFONODO AXILAR E HISTOPATOLOGIA DE LINFONODO SENTINELA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA”

INSTRUMENTO DE COLETA

1. IDENTIFICAÇÃO

Nº do participante no estudo: _____.

Idade: _____

2. ULTRASSONOGRAFIA MAMÁRIA

3. MAMOGRAFIA

4. ANATOMOPATOLOGIA DO TUMOR

5. CITOPALOGIA DO LINFONODO

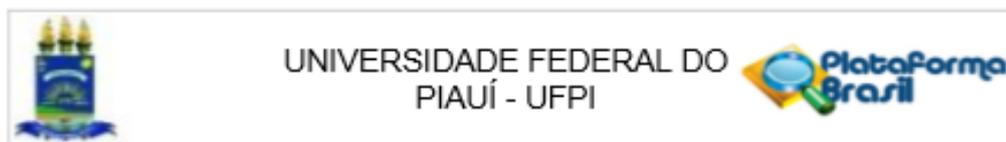
6. ANATOMOPATOLOGIA DO LINFONODO SENTINELA

Apêndice C – Tabela com resultados da coleta do material: citologia do linfonodo versus histologia de linfonodo sentinela

MATERIAL DE COLETA

PACIENTE	CITOLOGIA	LINFONODO SENTINELA
1	Negativo	Sem metástase
2	Negativo	Sem metástase
3	Negativo	Sem metástase
4	Negativo	Sem metástase
5	NEGATIVO	COM METASTASE
6	NEGATIVO (ATIPIA)	COM METASTASE
7	Negative	Sem metástase
8	POSITIVO	COM METASTASE
9	NEGATIVO	COM METASTASE
10	Negativo	Sem metástase
11	Negativo	Sem metástase
12	Negativo	Sem metástase
13	Negativo	Sem metástase
14	Negativo	Sem metástase
15	Negativo	Sem metástase
16	Negativo	Sem metástase
17	NEGATIVO	COM METASTASE
18	Negativo	Sem metástase
19	NEGATIVO	COM METASTASE
20	POSITIVO	COM METASTASE
21	POSITIVO	COM METASTASE
22	Negativo	Sem metástase
23	POSITIVO	COM METASTASE
24	Negativo	Sem metástase
25	NEGATIVO	COM METASTASE
26	POSITIVO	COM METASTASE
27	Negativo	Sem metástase

Anexo A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil – Universidade Federal do Piauí



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da citologia de linfonodo axilar e histopatologia de linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama

Pesquisador: benedito borges da silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49458215.4.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.431.208

Apresentação do Projeto:

O protocolo de pesquisa é sobre a punção de linfonodo axilar guiado por ultrassonografia em 20 pacientes portadoras de Câncer de Mama com indicação de Pesquisa de Linfonodo Sentinela e depois comparar os achados da citologia obtida na punção com a histopatologia do linfonodo. sentinela.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a eficácia da citopatologia obtida pela punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia com a Histopatologia obtida por pesquisa de Linfonodo Sentinela em pacientes portadoras de Câncer de Mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco envolvido nesse trabalho é o inerente a uma punção percutânea por agulha fina: pequeno hematoma superficial, sem mais complicações; outro risco é efeito adverso da anestesia local com lidocaína a 1%, que são decorrentes de superdose ou de injeção intravenosa inadvertida, tais como: cefaleia, hipotensão arterial, zumbido no ouvido, parestesias (sensação de formigamento em língua e lábios) e mais graves, convulsão e colapso cardiovascular. Para diminuir esses riscos a punção será realizada cuidadosamente por

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550
UF: PI Município: TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.431.208

administração subcutânea utilizado agulha calibre 13 x 4,5mm e realizado aspiração antes da injeção para certificar-se que a mesma não se encontra intravenosa. No caso de hematoma, será recomendado uso de compressa com gelo e analgésicos se necessário.

Benefícios:

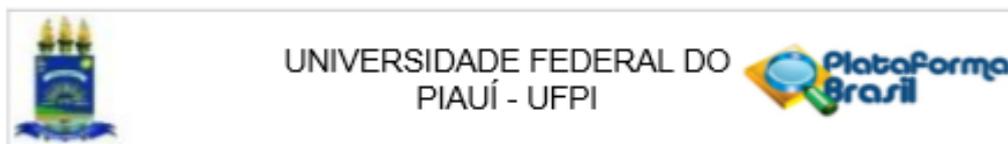
Os benefícios virão para as futuras pacientes com câncer de mama que poderão ser poupadas de dissecação axilar completa ou parcial, que é o caso da pesquisa de linfonodo sentinela, além da redução de custo com o estadiamento axilar e facilitar a execução do tratamento dessas pacientes em centros que não dispõem de serviço de Medicina Nuclear e/ou Laboratório de Patologia para exame trans-operatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante sobre o Câncer de Mama é a Neoplasia Maligna mais frequente no sexo feminino em todo o mundo. Seu prognóstico está diretamente relacionado ao estadiamento em que se encontra a doença no momento do diagnóstico. Assim como, a escolha do tipo de tratamento, tanto cirúrgico, radioterápico como quimioterápico, dependerá desse estadiamento, ou seja, do tamanho e extensão local da doença, da presença ou não de metástase linfonodal axilar, além da ocorrência ou não de disseminação à distância. Dessa forma, a abordagem cirúrgica do Câncer de Mama, atualmente, deve incluir a retirada da cadeia linfonodal axilar, pois ela é o sítio para onde primeiramente as células malignas desta neoplasia migram, ou somente de 1 a 3 linfonodos principais, denominados linfonodos sentinela, objetivando determinar a extensão axilar da doença. Como recentemente o diagnóstico do Câncer de Mama está sendo feito em fases mais precoces, em tempo suficiente para que não ocorra ainda metástase axilar, em virtude dos programas de rastreamento, muitas pacientes podem ser poupadas da Dissecação Axilar completa, através do emprego da Pesquisa de Linfonodo Sentinela, sendo possível prever se a cadeia linfonodal está ou não comprometida por metástase. Por outro lado, a Pesquisa do Linfonodo Sentinela possui algumas limitações para sua execução, desde aumento de tempo operatório, aumento do custo, reações anafiláticas a corantes, necessidade de serviço de Medicina Nuclear e Laboratório de Patologia. Além do fato que esse procedimento, por ser invasivo, também não é isento totalmente de complicações. Assim como, há casos em que o Linfonodo Sentinela não é localizado, perdendo a oportunidade conhecer o status linfonodal de forma menos agressiva. Como alternativa a esse método esse trabalho propõe a realização de coleta de material através de Punção Aspirativa com Agulha Fina de um linfonodo axilar para a análise Citopatológica e comparar com o estudo histopatológico do linfonodo sentinela obtido no procedimento cirúrgico, para estabelecer a eficácia desse novo método e sugerir se ele pode ou

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
 Bairro: Ininga CEP: 64.049-550
 UF: PI Município: TERESINA
 Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 1.431.208

não fazer parte da propedêutica na determinação da presença ou não de metástase linfonodal em pacientes com câncer de mama.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão todos anexados no protocolo de pesquisa.

Recomendações:

Sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

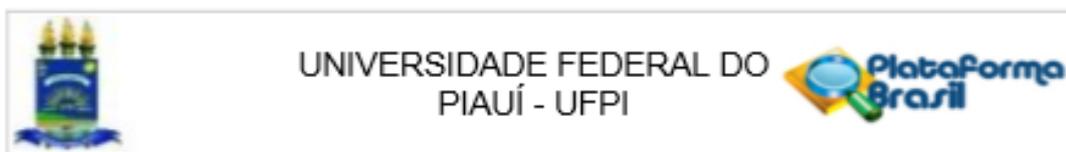
O protocolo de pesquisa encontra-se de acordo com a Resolução 466/2012, apto para ser desenvolvido tem parecer de aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_478146.pdf	17/02/2018 20:50:35		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.pdf	17/02/2018 20:47:18	benedito borges da silva	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	17/02/2018 20:43:19	benedito borges da silva	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	17/02/2018 20:42:01	benedito borges da silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_dos_pesquisadores.pdf	17/02/2018 20:40:00	benedito borges da silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.jpg	17/02/2018 20:36:27	benedito borges da silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/02/2018 19:35:45	benedito borges da silva	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	11/09/2015 13:05:18	benedito borges da silva	Aceito
Outros	InstrumentodeColeta.doc	11/09/2015 12:57:00	benedito borges da silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Documento.pdf	11/09/2015 12:49:21	benedito borges da silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Capa, Contacapa e Sumário 1.pdf	29/03/2015 10:11:42		Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
 Bairro: Ininga CEP: 64.049-550
 UF: PI Município: TERESINA
 Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.431.208

Investigador	Capa, Contacapa e Sumário 1.pdf	29/03/2015 10:11:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Introdução 1.pdf	29/03/2015 10:11:21		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Plataforma Brasil.pdf	29/03/2015 09:37:27		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 01 de Março de 2016

Assinado por:
Adrianna de Alencar Setubal Santos
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550
UF: PI Município: TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br