



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Danielle Cristina Miyamoto Araújo

Elaboração e implantação do estudo VENUS: biópsia do linfonodo sentinela *versus* seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico

Elaboration and implementation of the VENUS trial: sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in women with early breast cancer clinically and ultrasonographically node negative

CAMPINAS

2020

DANIELLE CRISTINA MIYAMOTO ARAÚJO

ELABORAÇÃO E IMPLANTAÇÃO DO ESTUDO VENUS: BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA *VERSUS* SEGUIMENTO CLÍNICO AXILAR EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL COM AXILA NEGATIVA AOS EXAMES CLÍNICO E ULTRASSONOGRÁFICO

ELABORATION AND IMPLEMENTATION OF THE VENUS TRIAL: SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY VERSUS NO AXILLARY SURGERY IN WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER CLINICALLY AND ULTRASONOGRAPHICALLY NODE NEGATIVE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de Oncologia Ginecológica e Mamária.

Dissertation presented to the Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, as a prerequisite to obtain the title of Master in Health Sciences, area of concentration in Gynecologic Oncology and Breast Cancer.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUÍS OTÁVIO ZANATTA SARIAN
CO-ORIENTADOR: DR. GIULIANO MENDES DUARTE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA DANIELLE CRISTINA MIYAMOTO ARAÚJO, E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Ar15e Araújo, Danielle Cristina Miyamoto, 1988-
Elaboração e implantação do estudo VENUS : biópsia do linfonodo sentinela versus seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico / Danielle Cristina Miyamoto Araújo. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luís Otávio Zanatta Sarian.
Coorientador: Giuliano Mendes Duarte.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da mama. 2. Biópsia de linfonodo sentinela. 3. Ultrassonografia mamária. 4. Ensaio clínico. I. Sarian, Luís Otávio Zanatta, 1974-. II. Duarte, Giuliano Mendes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Elaboration and implementation of the VENUS trial : sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in women with early breast cancer clinically and ultrasonographically node negative

Palavras-chave em inglês:

Breast neoplasms
Sentinel lymph node biopsy
Breast ultrasound
Clinical trial

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luís Otávio Zanatta Sarian [Orientador]
Julio César Teixeira
Gil Facina

Data de defesa: 17-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-6080-3196>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0204817481216028>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

DANIELLE CRISTINA MIYAMOTO ARAÚJO

ORIENTADOR: PROF. DR. LUÍS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

CO-ORIENTADOR: DR. GIULIANO MENDES DUARTE

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUÍS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

2. PROF. DR. JULIO CÉSAR TEIXEIRA

3. PROF. DR. GIL FACINA

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 17/11/2020

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luís Otavio, pela confiança, orientação e oportunidade de trabalhar ao seu lado. A sua excelência intelectual e técnica é um grande exemplo para mim e o seu incentivo foi essencial para a realização desta dissertação;

Ao Dr. Giuliano Mendes Duarte pela concepção do tema e por todo o apoio e suporte durante o período de criação e implementação do estudo, a sua persistência tornou o projeto possível;

Ao Prof. Dr. Rodrigo Menezes Jales pela ajuda na concepção e execução do projeto no setor de exames por imagem da mama, sua excelência técnica possibilitou que a ideia se tornasse realidade;

Aos professores participantes da banca de defesa Prof. Dr. Júlio César Teixeira, Prof. Dr. Gil Facina, Prof. Dra. Diama Bhadra Andrade Peixoto Vale e Prof. Dra. Simone Elias, professores admiráveis;

Aos meus pais, que são meus maiores exemplos de dedicação e sempre me incentivaram em todos os aspectos no crescimento profissional e como pessoa;

Ao Guilherme, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, pelo apoio e carinho durante todo esse período;

À Livia Conz, que sempre que eu tive algum anseio, não hesitou em me ajudar;

Às minhas amigas Mariana Lacerda Fava e Carolina Machado Ribeiro, desde a residência e agora na pós-graduação, foram companheiras e compartilhamos muitas viagens a Campinas, tornou o processo mais alegre;

Ao Lucas Trigo, meu amigo desde a graduação, uma pessoa admirável, que me ajudou e apoiou muito com seus conselhos;

A todos os professores das disciplinas da pós-graduação: Prof. Dr. Guilherme Cecatti, Prof. Dra. Sophie Derchain, Prof. Dra. Lúcia Helena Simões Costa Paiva, Prof. Dra. Fernanda Surita, que contribuíram para o meu crescimento médico-científico, aprendizados que levarei sempre;

A todos os meus professores que já passaram pela minha vida acadêmica, do colégio, passando pela graduação, residências médicas em ginecologia, obstetrícia e mastologia: sem vocês, nada disso teria sido possível.

A todos os pacientes, sem exceção, que foram fundamentais na minha formação e no meu amadurecimento profissional e pessoal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88882.329812/2019-01.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 88882.329812/2019-01.

EPÍGRAFE

“Todo caminho da gente é resvaloso. Mas, também, cair não prejudica demais — a gente levanta, a gente sobe, a gente volta! (...)

O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

(João Guimarães Rosa)

RESUMO

Objetivos: descrever o processo de elaboração e implementação de um ensaio clínico, cujo objetivo é comparar a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) com nenhuma cirurgia axilar, como abordagem para axila, em mulheres com câncer de mama (CM) inicial com axila negativa ao exame clínico e ultrassonográfico. Revisar o conhecimento atualmente disponível sobre a utilização da técnica do linfonodo sentinela e identificar eventuais lacunas que possam ter relevância na prática clínico-cirúrgica do médico mastologista; descrever o processo de concepção técnica de um ensaio clínico randomizado, voltado a preencher tais lacunas, além de descrever o processo de implantação do ensaio clínico no contexto de um hospital escola.

Métodos: esta dissertação visa apresentar o processo de concepção de um ensaio clínico randomizado: “Biópsia do linfonodo sentinela *versus* seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico” (estudo VENUS), voltado a avaliar a segurança da omissão do tratamento cirúrgico da axila em subgrupos de mulheres com CM, bem como discutir os principais desafios em sua fase de implantação no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Resultados: apresentamos o documento do projeto elaborado, no qual são descritos o raciocínio, objetivos e métodos do estudo VENUS, assim como descrevemos o processo de implantação, incluindo a submissão ao comitê de ética e pesquisa local e os principais questionamentos ao estudo. Ainda, foi elaborado o manuscrito acerca do protocolo do estudo e aceito para publicação em revista internacional: “*Sentinel lymph node biopsy VErSus No axillary surgery in early breast cancer clinically and UltraSonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS trial*”. *Discussão:* O estudo VENUS é o primeiro a ser realizado na América com o objetivo de avaliar o processo de de-escalamento da cirurgia axilar em mulheres com CM, e o estudo é inovador enquanto amplia os critérios de seleção de outros estudos europeus em andamento, uma vez que também avalia a omissão

de cirurgia axilar em mulheres submetidas a terapia sistêmica neoadjuvante e naquelas candidatas à mastectomia. Durante o planejamento e processo de aprovação ética, estes foram os principais pontos questionados, além da inclusão de tumores com biologia tumoral mais agressiva, como triplo negativo e HER2 positivo. A avaliação da resposta patológica à terapia sistêmica tem sido útil para indicação de terapias complementares em alguns tipos tumorais e ausência da possibilidade de sua avaliação na axila foi outro questionamento levantado, mas estudos mostram que é possível se basear apenas na resposta da mama, o que não traria prejuízo para as mulheres do grupo sem cirurgia axilar. O estudo VENUS foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local e, apesar dos questionamentos iniciais, foi iniciado em outubro de 2019. Está em fase de recrutamento, já contando com 39 participantes. *Conclusão:* nesta dissertação, atingimos o objetivo de elaborar e implantar o estudo VENUS em um hospital escola, o qual poderá auxiliar na determinação do limite seguro da abordagem axilar, indicando em quais subgrupos de mulheres com câncer de mama em estágio inicial seria possível evitar a BLS.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Neoplasia da Mama, Biópsia de Linfonodo Sentinela, Ultrassonografia Mamária, Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Objectives: to describe the process of elaborating and implementing a clinical trial, with the objective to compare sentinel lymph node biopsy (SLND) with no axillary surgery, as an axillary approach, in women with initial breast cancer (BC) with negative axillary clinical examination and ultrasound. To review the currently available knowledge on the use of the sentinel lymph node technique and to identify any gaps that may be relevant in the clinical-surgical practice of the breast surgeon, describing the process of technical design of a randomized clinical trial, aimed at filling these gaps, in addition to describing the process of implementing the clinical trial in the context of a teaching hospital. *Methods:* this dissertation aims to present the process of designing a randomized clinical trial: “*Sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in early breast cancer clinically and ultrasonographically node negative*” (VENUS trial). The trial aimed at assessing the safety of omitting the surgical treatment of the axilla in subgroups of women with BC, as well as discussing the main challenges in its implementation phase at the Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Center for Integral Attention to Women's Health (CAISM) at the State University of Campinas (UNICAMP). *Results:* we present the project document, in which the reasoning, objectives and methods of the VENUS trial are described, as well as the implementation process, including the submission to the local research and ethics committee and the main questions to the trial. Still, the manuscript about the study protocol was prepared and accepted for publication in an international journal: “*Sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in early breast cancer clinically and ultrasonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS trial*”. *Discussion:* The VENUS trial is the first to be carried out in America with the aim of evaluating the de-escalation process of axillary surgery in women with BC. The VENUS trial is innovative in that it expands the selection criteria of other European studies already in progress, notably by taking onboard women undergoing systemic neoadjuvant therapy and in those candidates for mastectomy. During the planning and ethical approval process, these were the main points

questioned, in addition to the inclusion of tumors with more aggressive tumor biology, such as triple negative and HER2 positive. The assessment of the pathological response to systemic therapy has been useful for indicating complementary therapies in some tumor types and the absence of the possibility of its assessment in the armpit was another question raised, but studies show that it is possible to rely only on the breast response, which it would not harm the women in the group without axillary surgery. The VENUS trial was approved by the local ethics and research committee and despite the initial questions described above, it started in October 2019 and is in the recruitment phase, with 39 participants already included. *Conclusion:* in this dissertation, we reached the objective of elaborating and implementing the VENUS trial in a teaching hospital. If successful, the VENUS trial will help determine the safe limit of the axillary approach, indicating in which subgroups of women with early-stage breast cancer it would be possible to avoid the SLND.

Keywords: Breast Cancer, Breast Neoplasm, Sentinel Lymph Node Biopsy, Breast Ultrasound, Clinical Trial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOSOG Z0011 - *American College of Surgeons Oncology Group Z0011*

BOOG - *Borstkanker Onderzoek Groep* ("Grupo de pesquisa em câncer de mama", em tradução livre do Holandês)

BLS - Biópsia de linfonodo sentinela (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *SLND= Sentinel lymph node dissection*)

BPF - Biópsia percutânea de fragmento (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *PFB= Percutaneous fragment biopsy*)

CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CM - Câncer de mama (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *BC= Breast cancer*)

CCM - Cirurgia conservadora de mama

DLA - Dissecção linfonodal axilar (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *ALND= Axillary lymph node dissection*)

DFS – *Disease free survival*

GLS - Grupo linfonodo sentinela

GSC - Grupo Seguimento Clínico

INCA - Instituto Nacional do Câncer

INSEMA - *Intergroup Sentinel-Mamma*

LS - Linfonodo sentinela

NCDB - *National Cancer Database*

NST – *Systemic neoadjuvant therapy*

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *FNA= Fine needle aspiration*)

QTNeo - Quimioterapia neoadjuvante (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *NAC= Neoadjuvant chemotherapy*)

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

RPC - Resposta patológica completa (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *PCR= Pathological complete response*)

RT - Radioterapia

SOUND - *Sentinel Node Vs Observation After Axillary Ultra-sound*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFN -Taxa de falso negativo (para texto em língua inglesa [artigo publicado], usamos a abreviatura *FNR= False negative rate*)

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS	24
2.1. Geral.....	24
2.2. Específicos	24
3. MÉTODOS	25
4. RESULTADOS.....	25
4.1. Elaboração do projeto do estudo	25
4.2. Projeto do estudo.....	26
4.2.1. Desenho do estudo.....	27
4.2.2. Seleção dos Sujeitos	27
4.2.2.1. Critérios de Inclusão.....	28
4.2.2.2. Critérios de Exclusão.....	28
4.2.2.3. Grupos de alocação e processo de randomização.....	28
4.2.3. Tamanho Amostral	30
4.2.4. Técnicas, Testes e/ou Exames.....	30
4.2.5. Instrumento para Coleta de Dados.....	32
4.2.6. Coleta de Dados.....	32
4.2.7. Acompanhamento dos Sujeitos	33
4.2.8. Critérios para Descontinuação	35
4.2.9. Controle de Qualidade.....	36
4.2.10. Processamento e Análise de Dados	37
4.2.11. Aspectos Éticos.....	37
4.3. Documentos do estudo	37
4.3.1. Plano de recrutamento	38
4.3.2. Fluxo de aplicação do termo de consentimento	39
4.4. Implantação do estudo.....	40
4.4.1. Submissão do projeto do estudo ao comitê de pesquisa do CAISM	40
4.4.2. Submissão do projeto do estudo ao comitê de ética e pesquisa da UNICAMP.....	45
4.4.3. Atualizações do estudo após a aprovação dos comitês de ética em pesquisa	46
4.5. Publicação do protocolo do estudo.....	48
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÃO.....	67
7. REFERÊNCIAS.....	68
8. ANEXOS	74
8.1. Anexo 1: Aprovação pelo comitê de ética local	74

8.2.	Anexo 2: REBEC	79
8.3.	Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	84
8.4.	Anexo 4: Ficha de coleta de dados.....	89

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a segunda neoplasia mais comum no mundo, com mais de 2 milhões de casos novos por ano, e o que apresenta maior mortalidade em mulheres (1). Em 2020, estima-se que nos Estados Unidos será a principal causa de casos novos de neoplasia em mulheres e a segunda principal causa de morte por câncer neste grupo (2). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são esperados para cada ano do triênio 2020-2022 aproximadamente 66280 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 61,61 casos novos para cada 100 mil mulheres (3). Em 2017, ocorreram 16724 mortes por câncer de mama, demonstrando um risco de 16,16 para cada 100 mil mulheres (4).

A redução da mortalidade por CM está diretamente relacionada com o controle local e sistêmico da doença. Através de uma abordagem multidisciplinar, em que há uma equipe formada por cirurgiões especializados em câncer de mama, oncologistas clínicos, radioterapeutas, radiologistas, patologistas, enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas treinados, o tratamento de cada mulher é individualizado e discutido baseado em diretrizes. O tratamento envolve o controle local através da cirurgia oncológica da mama e da axila, associada ou não à radioterapia, e o tratamento sistêmico, composto por quimioterapia, hormonioterapia e/ou imunoterapia (5). A escolha do tratamento é baseada na estratificação da paciente, de acordo com os fatores prognósticos do câncer de mama como avaliação da extensão da doença (tamanho do tumor, extensão linfonodal e acometimento de outros órgãos) e da biologia tumoral (6).

Por quase um século, a abordagem cirúrgica padrão para o tratamento do câncer de mama foi a mastectomia radical, independentemente do tipo ou tamanho do tumor. A partir da década de 1980, estudos com resultados a longo prazo mostraram que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia na mama inteira é tão eficiente quanto a mastectomia radical no

tratamento local para o câncer de mama em tumores operáveis, tanto em sobrevida global como no controle local da doença (7-10). Atualmente, com a melhora dos tratamentos adjuvantes, novos dados sugerem que as mulheres submetidas a terapia conservadora da mama apresentam sobrevida específica melhor do que as que realizaram mastectomia (11, 12).

A principal via de disseminação do CM é a linfática e em 85% dos casos a drenagem de todos os quadrantes da mama ocorrem para os linfonodos axilares. O acometimento metastático linfonodal está relacionado com o tamanho e localização do tumor, grau nuclear e a presença de invasão linfovascular (13, 14).

O acometimento ou não dos linfonodos axilares é o fator prognóstico isolado de maior importância para recorrência da doença e sobrevida, sendo essencial para o planejamento terapêutico e para o controle locorregional do câncer de mama (15-17). A princípio, a dissecação linfonodal axilar (DLA) era a abordagem padrão para o tratamento cirúrgico axilar de praticamente todos os casos de câncer de mama; uma vez que ela apresenta elevada acurácia na detecção de linfonodos acometidos por neoplasia (18-20). Entretanto, a DLA é acompanhada por complicações significativas, imediatas ou tardias, como seroma, infecção de ferida operatória, hematoma, linfedema, síndrome *web* axilar, dor neuropática e outras alterações sensoriais (18-20). A morbidade relacionada a DLA afeta de maneira prejudicial a qualidade de vida das mulheres submetidas a este procedimento, o que justifica estudos sobre abordagens menos agressivas (18-20).

Nesse sentido, o conceito de linfonodo sentinela (LS) no tratamento oncológico do câncer de pênis, por Cabanas em 1977 (21), e por Morton e colaboradores, em 1980, nos casos de melanoma (22), foi replicado no contexto do câncer de mama. O LS consiste na abordagem cirúrgica através da identificação do primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor primário e sua avaliação anatomopatológica pode predizer o acometimento

do restante da cadeia linfática regional e, desta maneira, seria possível determinar a real necessidade de dissecação dos demais linfonodos (23).

Em 1994, Giuliano e colaboradores utilizaram a técnica do corante azul na avaliação da pesquisa do LS em mulheres com câncer de mama e demonstraram que a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é capaz de predizer com acurácia adequada (95,6%) o acometimento axilar pela doença (24). Outro estudo, publicado por Veronesi em 1997, utilizou radiofármaco para a identificação do LS e mostrou que a técnica é capaz de predizer o acometimento dos linfonodos axilares em 97,5% dos casos (25). Assim, a técnica se mostrou com eficácia e acurácia semelhantes e menor morbidade do que a DLA, sendo o atual método padrão de escolha para o estadiamento linfonodal axilar no câncer de mama inicial (26-28).

Esses estudos mostraram que, pela menor manipulação cirúrgica local, a BLS causa menos danos à drenagem linfática e, conseqüentemente, tem a vantagem de apresentar menor morbidade no pós-operatório (23-30). Apesar da redução em cerca de 70% do linfedema em comparação com DLA, a BLS não está isenta de complicações: apresenta, entre outros acometimentos, cerca de 14% de incidência de seroma (31), 5,4% de linfedema e 10,8% de parestesia no membro superior (32).

Em casos de câncer de mama inicial e axila clinicamente negativa, quando a avaliação anatomopatológica do LS não detecta comprometimento neoplásico, a axila é considerada negativa e não há necessidade de realizar a DLA (33). O acompanhamento a longo prazo mostrou que essas mulheres apresentam sobrevida, tempo livre de doença e controle loco-regional equivalentes aos de mulheres que haviam sido submetidas à DLA complementar independente do resultado da BLS (34). Vale destacar, em aproximadamente 75% das mulheres que realizaram BLS, não há presença de células tumorais (27). Nos casos de câncer de mama inicial, com LS apresentando doença metastática macroscópica, é recomendada a

complementação com DLA (33), embora novos estudos questionem tal abordagem padrão (35-37).

O risco de envolvimento de outros linfonodos axilares, além daqueles avaliados pelo LS, está relacionado com o tamanho, tipo e grau do tumor primário, invasão linfovascular, multifocalidade e volume de doença no LS. São também fatores importantes a relação entre número de linfonodos positivos e número de linfonodos removidos na BLS e a extensão extracapsular da metástase do LS (38, 39). Mais uma vez, no entanto, é importante destacar que, em cerca de 70% das mulheres com LS positivo, não foi encontrada doença metastática nos demais linfonodos axilares retirados na DLA complementar (40).

Quando o LS apresenta resultado positivo, estudos mais recentes mostraram que, em casos selecionados de câncer de mama inicial, a complementação com DLA não aumenta a sobrevida global e tampouco reduz significativamente a recorrência de doença loco-regional. Além de desprovida de benefícios clínicos nesses casos, a DLA eleva a morbidade e os custos relacionados ao procedimento (35, 41). Estudo realizado pelo *American College of Surgeons Oncology Group Z0011* (ACOSOG Z0011), no qual foram avaliadas mulheres com câncer de mama inicial (tumores medindo até 5 cm, axila clinicamente negativa, doença metastática axilar em até 2 linfonodos sentinelas com macrometástase) e que foram submetidas à cirurgia conservadora de mama (CCM), seguida de radioterapia (RT), a DLA poderia mesmo ter sido evitada, sem prejuízo na sobrevida global e sobrevida livre de doença (35). Mesmo após 10 anos de acompanhamento, os resultados permaneceram os mesmos, permitindo que, em casos selecionados, seja possível realizar cirurgias menos agressivas na axila, sem prejudicar a segurança oncológica (35, 41).

Ainda assim, estão em andamento dois outros estudos para reavaliar os objetivos e, ao mesmo tempo, ampliar o escopo do ACOSOG Z0011, buscando responder a outras questões que ainda ficaram pendentes. O SENOMAC é um estudo prospectivo, multicêntrico e de não

inferioridade, que busca responder se pode ser seguro omitir a DLA em pacientes submetidas à mastectomia e em pacientes com tumores maiores de 5 cm (T3) (37). Já o estudo SERC compara a DLA com a omissão da DLA em mulheres com câncer de mama inicial, com tumores até 5 cm e axila clinicamente negativa e BLS positiva (36). Este estudo difere do ACOSOG Z0011 pois não há limite máximo de linfonodos sentinela positivos (36). Os resultados de ambos os estudos ainda são aguardados, com previsão de análises de resultados para dezembro de 2021 (SENOMAC) (37) e julho de 2028 (SERC) (36). Ambos estudos têm como um de seus objetivos avançar nos critérios de inclusão de possíveis candidatas a não serem submetidas a linfadenectomia axilar.

Há ainda outros complicadores que podem afetar o desempenho da avaliação cirúrgica da axila e que devem ser levados em consideração no momento de planejar estudos ou mesmo ao selecionar a abordagem cirúrgica (ou o evitamento desta) para a axila. A quimioterapia neoadjuvante (QTNeo) pode ser o tratamento inicial para mulheres com subtipos moleculares mais agressivos de câncer de mama, como o triplo negativo e o HER2 positivo, mesmo em estágios iniciais (42-44). Para essas mulheres, ainda é controverso se a BLS pode ser utilizada com segurança, uma vez que após a QTNeo pode permanecer doença residual axilar, se a resposta ao tratamento sistêmico ocorrer de forma heterogênea ou se a drenagem linfática for afetada pela ação citotóxica dos fármacos. No estudo NSABP B27, para pacientes com doença axilar inicial clinicamente negativa, que haviam sido submetidas a QTNeo, a taxa de identificação da BLS foi 84.8% e a taxa de falso negativo (TFN) foi de 10.7% (95% IC, 5.6-15.8%) (45). Os estudos SENTINA (46), SN FNAC (47) e ACOSOG Z1071 (48), por outro lado, avaliaram a BLS em mulheres com axila clinicamente positiva antes da QTNeo e que se tornaram negativas após a terapia sistêmica. Esses estudos mostraram que, para mulheres em que foram identificados 3 ou mais linfonodos na BLS, a acurácia do procedimento e a TFN

alcançam valores aceitáveis, ou seja, similares à quando o procedimento cirúrgico é realizado de maneira inicial para mulheres com axila clinicamente negativa (46-48).

É preciso reconhecer que a avaliação pré-cirúrgica da axila também é parte do debate sobre a pertinência da BLS e oferece desafios técnicos. O estadiamento clínico da axila atualmente é realizado através do exame físico, mas a sua baixa sensibilidade, variando de 35 a 41%, e alta TFN, ao redor de 53%, pode comprometer a seleção de pacientes para BLS (23, 27). Com o objetivo de superar a relativa baixa acurácia do exame físico para detecção do envolvimento axilar, a avaliação por ultrassonografia dos linfonodos axilares, seguida pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biópsia percutânea de fragmento (BPF) dos achados suspeitos se tornou prática comum (49).

Os parâmetros mais utilizados na identificação de linfonodos anormais são o tamanho e o aspecto do linfonodo. Entretanto, estudos recentes mostraram que o tamanho aumentado do linfonodo não apresenta relação significativa com o acometimento neoplásico (50). Os parâmetros que se mostraram mais significativos na predição de doença metastática no linfonodo foram o espessamento cortical, hipertrofia excêntrica da cortical e obliteração do hilo do linfonodo (Figura 1) (50, 51).

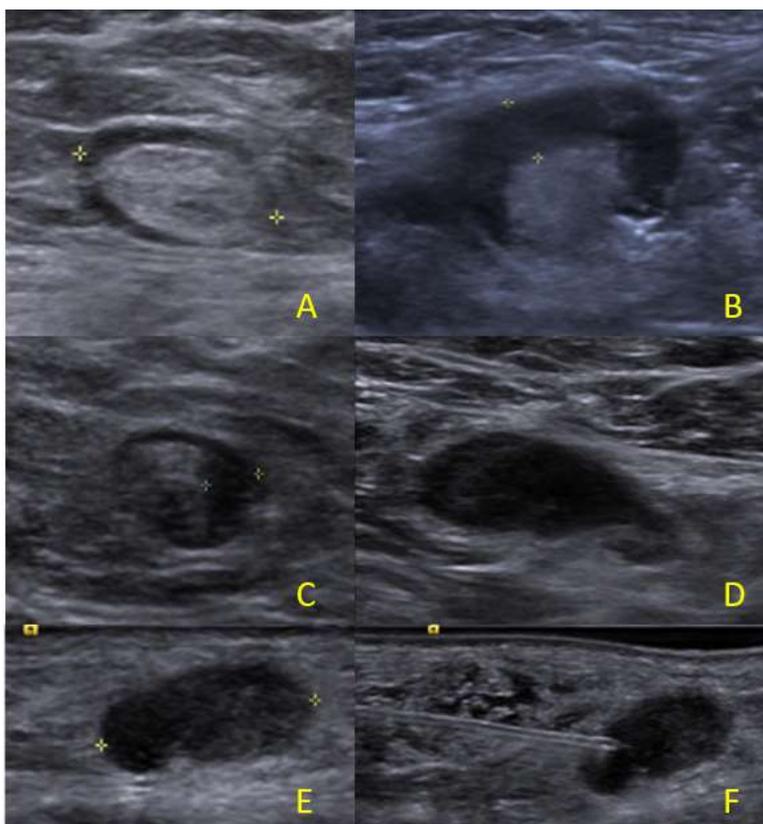


Figura 1: Características do linfonodo à ultrassonografia. A: Linfonodo normal. B: Linfonodo apresentando cortical espessada, medindo 4,1mm, com biópsia por agulha grossa resultando em linfonodo livre de metástase. C: Linfonodo apresentando espessamento focal irregular da cortical, cuja biópsia por agulha grossa resultou positiva para metástase. D: Linfonodo com perda do hilo, cuja biópsia por agulha grossa resultou positiva para metástase. E: Linfonodo atípico, com espessamento cortical. F: Biópsia por agulha grossa de linfonodo atípico com espessamento cortical, com resultado positivo para metástase.

Dentre os achados mais significativamente associados com metástases nos linfonodos, destacam-se as alterações do córtex do linfonodo (52). As células neoplásicas infiltram o linfonodo através dos vasos linfáticos aferentes e são filtradas, primeiramente, na região do córtex, formando depósitos de metástase na periferia do linfonodo, o que pode ocasionar aumento da espessura e alteração da morfologia cortical (53).

A alteração ecográfica mais específica para a presença de metástase nos linfonodos é a obliteração do hilo, sendo mais comum nos casos mais avançados de comprometimento (54). Buscando detectar alterações morfológicas em estados iniciais, alguns estudos sugerem

uma relação entre a espessura da cortical do linfonodo e o risco de acometimento neoplásico, adotando como suspeitos os valores acima de 2 ou 3 mm de espessura (55, 56).

A ultrassonografia de axila realizada de maneira isolada apresenta sensibilidade de 50 a 92% e especificidade de 87 a 95%, enquanto que, quando associada a PAAF ou BPF, sua especificidade aumenta consideravelmente, chegando a níveis próximos de 100% (49, 57). A sensibilidade da ultrassonografia está diretamente relacionada com o tamanho do tumor na mama e a extensão do comprometimento ganglionar (49, 58, 59). Outro achado importante é que mais de 95% das mulheres que apresentam comprometimento histológico da axila, mas com avaliação ecográfica prévia normal, apresentam volume de doença axilar mínimo (até 2 linfonodos positivos), sendo apenas 2% com metástase maior que 6 mm e 1% maior que 7 mm (49, 58, 59). Esses resultados demonstram a capacidade de a ultrassonografia diferenciar as mulheres com doença neoplásica axilar mínima ou ausente, daquelas com grande volume de comprometimento ganglionar.

Seguindo na linha de redução da abordagem cirúrgica axilar em grupos bem selecionados, associando as vantagens da ultrassonografia, levanta-se a hipótese de que seria possível evitar a BLS (independente da terapia sistêmica neoadjuvante) em mulheres com câncer de mama em estágio inicial e com axila negativa ao exame clínico e de ultrassonografia. Esta hipótese já está sendo parcialmente avaliada em três ensaios clínicos randomizados em andamento (60-62). O estudo italiano *Sentinel Node Vs Observation After Axillary Ultra-souND* (SOUND) começou o recrutamento em 2012 e incluiu mulheres com câncer de mama com tumores até 2 cm, com indicação de cirurgia conservadora de mama e exame de ultrassonografia axilar normal ou alterada, mas com PAAF ou BPF com resultado negativo; sendo elas randomizadas para realizar BLS ou para não realizar cirurgia axilar (60). O segundo estudo, em andamento na Alemanha e Áustria, chamado *Intergroup Sentinel-Mamma* (INSEMA), iniciou o recrutamento em 2015, incorporou os critérios do estudo SOUND

e expandiu os critérios de inclusão para tumores até 5 cm (61). Já um último estudo, do grupo colaborativo holandês *Borstkanker Onderzoek Groep* (BOOG) 2013-08, inclui mulheres com câncer de mama T1-2, com indicação de cirurgia conservadora de mama associada a radioterapia da mama inteira e axila negativa, mas permite terapia sistêmica antes da abordagem cirúrgica (62). Os resultados desses estudos são esperados. Entretanto, mesmo quando estes estudos forem encerrados e seus resultados divulgados, algumas lacunas no conhecimento certamente permanecerão, com destaque para: 1) será possível evitar a BLS em mulheres submetidas à mastectomia e naquelas que realizaram QTNeo (este último grupo é avaliado apenas em um dos estudos citados em andamento) (62); 2) mulheres com tumores triplo-negativos e HER2 positivo são pouco representados nesses estudos, considerando que das primeiras mil mulheres recrutadas no estudo INSEMA, apenas 3% tinham tumores com receptor de estrógeno negativo e somente 8,5% apresentaram expressão de HER2 (61).

Apesar dos avanços relacionados ao estabelecimento das técnicas de abordagem minimamente invasiva da axila de mulheres com câncer de mama, ainda há importante morbidade associada ao procedimento de biópsia do linfonodo sentinela. Em andamento, há estudos que avaliam, ainda que de maneira parcial, a possibilidade de evitar a BLS em subgrupos de mulheres com tumores em estádios iniciais. Todavia, mesmo que tais estudos determinem a segurança em evitar a BLS nestes subgrupos, potenciais beneficiários da exclusão da BLS não terão sido avaliados adequadamente, tais como mulheres com tumores triplo-negativo ou com HER2 positivo, ou aquelas que foram submetidas à mastectomia e/ou quimioterapia neoadjuvante. Este estudo procura sanar tais deficiências, ao incluir subgrupos de mulheres pouco ou nada representados nos maiores estudos em andamento. Durante o seguimento das pacientes em que não houve cirurgia axilar, caso haja aumento de recorrências locorregionais ou à distância, estará determinado o limite mínimo da abordagem adequada da axila em pacientes com câncer de mama.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Esta dissertação visa descrever o processo de elaboração e implementação de um ensaio clínico randomizado, cujo objetivo é comparar a biópsia de linfonodo sentinela com nenhuma cirurgia axilar, como abordagem para axila, em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa ao exame clínico e ultrassonográfico.

2.2. Específicos

1. Revisar o conhecimento atualmente disponível sobre a utilização da técnica do linfonodo sentinela e identificar eventuais lacunas que possam ter relevância na prática clínico-cirúrgica do médico mastologista;
2. Descrever o processo de concepção técnica de um ensaio clínico randomizado, voltado a preencher as lacunas identificadas no objetivo 1;
3. Descrever o processo de implantação do ensaio clínico randomizado no contexto de um hospital escola.

3. MÉTODOS

Nesta dissertação, descrevemos a elaboração e implantação de um ensaio clínico randomizado, aprovado pelo comitê de ética local (Anexo 1), CAAE: 068051 18.2.0000.5404, e foi incluído no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) em janeiro de 2020, com o identificador: RBR-8g6jbf (anexo 2). O projeto do estudo, aprovado pelo comitê de ética, será apresentado em sua íntegra no item “Resultados” dessa dissertação. Serão inseridos comentários explanatórios sobre alguns aspectos do projeto. Esses comentários não fazem parte do texto aprovado pelo comitê de ética em pesquisa, mas consideramos que são relevantes, no ambiente dessa dissertação, para o esclarecimento de alguns pontos relevantes sobre a dinâmica de execução do projeto. Também em resultados, apresentamos sobre o processo de elaboração e implantação do estudo VENUS, incluindo os comentários dos pareceristas dos Comitês de Ética e Pesquisa e como foram resolvidos os questionamentos técnicos e de caráter ético. Por fim, em resultados apresentamos o artigo publicado sobre o protocolo do estudo. Na seção “Discussão”, comentamos sobre os principais questionamentos durante a fase de implantação, baseados em dados da literatura.

4. RESULTADOS

4.1. Elaboração do projeto do estudo

A ideia do estudo surgiu em função da tendência atual em redução da abordagem cirúrgica axilar em grupos selecionados de mulheres com câncer de mama. Hoje, o objetivo de boa parte dos estudos em cirurgia oncológica é tentar estabelecer abordagens com o menor comprometimento anatômico e funcional, desde que seja preservada a efetividade do tratamento. Neste sentido, observamos na literatura que existem alguns estudos em andamento sobre a redução ou abolição da abordagem da axila em pacientes com câncer de

mama. Os resultados desses estudos ainda são incipientes (60-62), mas vale ressaltar que, dadas as características metodológicas, mesmo após a conclusão desses ensaios, nenhum deles terá avaliado a possibilidade de evitar a cirurgia de biópsia de linfonodo sentinela em população não-europeia e em alguns subgrupos de mulheres com câncer de mama, como as que serão submetidas a mastectomia e terapia sistêmica neoadjuvante.

Levantamos os estudos atuais, discutidos na introdução, a respeito da redução da abordagem cirúrgica da axila em determinados subgrupos de mulheres com câncer de mama. Identificamos estudos europeus que avaliam a possibilidade de não realizar biópsia de linfonodo sentinela em mulheres apresentando tumores de tamanho até 5 cm, com algumas restrições nos critérios de inclusão (60-62).

Assim, para que nosso estudo possa obter relevância científica e potencialmente contribuir para o entendimento dos limites da abordagem axilar em mulheres com câncer de mama, buscamos ampliar esses critérios de inclusão, a fim de acrescentar informações em relação aos ensaios que estão em andamento. Outrossim, nosso estudo coloca em cena a população brasileira, até então não incluída em todos os estudos sobre o tema em andamento.

A seguir apresentamos o estudo propriamente dito e, posteriormente, discutiremos os principais questionamentos que surgiram durante a fase de elaboração do projeto.

4.2. Projeto do estudo

Nesta seção descreveremos sobre os métodos do projeto que foi aceito pelo comitê de ética e pesquisa local, acrescido de comentários explanatórios sobre alguns aspectos do estudo.

4.2.1. Desenho do estudo

O estudo VENUS é um ensaio clínico randomizado, aprovado pelo comitê de ética local (Anexo 1), CAAE: 068051 18.2.0000.5404, e foi incluído no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) em janeiro de 2020, com o identificador: RBR-8g6jbf (anexo 2). O *endpoint* primário do estudo é a sobrevida livre de doença das pacientes nos dois grupos de alocação (ver abaixo descrição dos grupos). Os *endpoints* secundários são as taxas de recorrência locorregional e à distância, incidência de complicações pós cirúrgicas, taxas de falso negativos da ultrassonografia axilar, e estimativas de custo global da implantação das abordagens.

4.2.2. Seleção dos Sujeitos

As mulheres incluídas no estudo serão identificadas no setor de Exames por Imagem da Mama – Ultrassonografia, ambulatório de Mastologia ou enfermaria, do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), através de avaliação após o exame de ultrassonografia em pacientes que apresentam os critérios de inclusão.

Em síntese, serão selecionadas mulheres com diagnóstico de câncer de mama invasivo, confirmado por exame histopatológico, em estágio inicial (tumor até 5 centímetros), com avaliação axilar negativa, realizada através de exame físico e por ultrassonografia.

Caso existam achados suspeitos no exame de ultrassonografia axilar, a mulher será submetida a biópsia por agulha grossa. Se houver confirmação de doença metastática, a paciente será excluída do estudo, caso não se confirme doença metastática axilar, a paciente será incluída no estudo.

Após a seleção e a assinatura do Termo de Consentimento (Anexo 3), as mulheres serão randomizadas para realizar biópsia de linfonodo sentinela, através da injeção de

contraste (azul patente e/ou tecnécio), na axila ipsilateral ao tumor ou para abordagem conservadora, sem cirurgia axilar.

4.2.2.1. Critérios de Inclusão

1. Mulheres com câncer de mama invasivo em estágio inicial: tumores medindo até 5 cm (T1 ou T2) e com avaliação axilar negativa (avaliação por exame físico e ultrassonografia com ou sem biópsia por agulha grossa);
2. Idade superior a 18 anos;

Comentários: Optamos por não impor limite etário ao recrutamento das pacientes, uma vez que a maioria dos estudos congêneres também não o fazem e a ampliação da sobrevida média das doentes e expectativa de vida das mulheres faz com que coortes mais idosas se tornem cada vez mais representativas na sociedade e na prática clínica.

3. Não ter diagnóstico prévio de neoplasia invasora (qualquer tipo histológico e sítio, exceto câncer de pele não-melanoma);
4. Aceitam participar do projeto através de termo de consentimento por escrito.

4.2.2.2. Critérios de Exclusão

1. Desistência em participar do estudo;
2. Doença metastática à distância confirmada por biópsia ou por imagem antes da instituição do tratamento;
3. Gestação ou amamentação.

4.2.2.3. Grupos de alocação e processo de randomização

No estudo proposto, as pacientes serão alocadas em dois grupos, na proporção de 1:1. No primeiro grupo (Grupo linfonodo sentinela - GLS) as pacientes serão submetidas ao tratamento atualmente considerado padrão para pacientes com câncer de mama primário, nas

condições descritas nos critérios de inclusão e exclusão. No segundo grupo (Grupo Seguimento Clínico - GSC), as mulheres serão submetidas à condução conservadora da axila, através de seguimento clínico, conforme descrito em *Acompanhamento dos sujeitos*. A randomização será controlada pelos seguintes blocos: tamanho do tumor (T1 ou T2) e idade (< 50 anos ou \geq 50 anos), através de sequência de aleatorização gerada pelo software SAS 9.4 (*The SAS System for Windows Statistical Analysis System, versão 9.4 SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA*). As pacientes serão informadas do grupo a que foram alocadas na consulta pré-cirurgia no ambulatório ou enfermaria (Figura 02 – Fluxograma do Estudo).

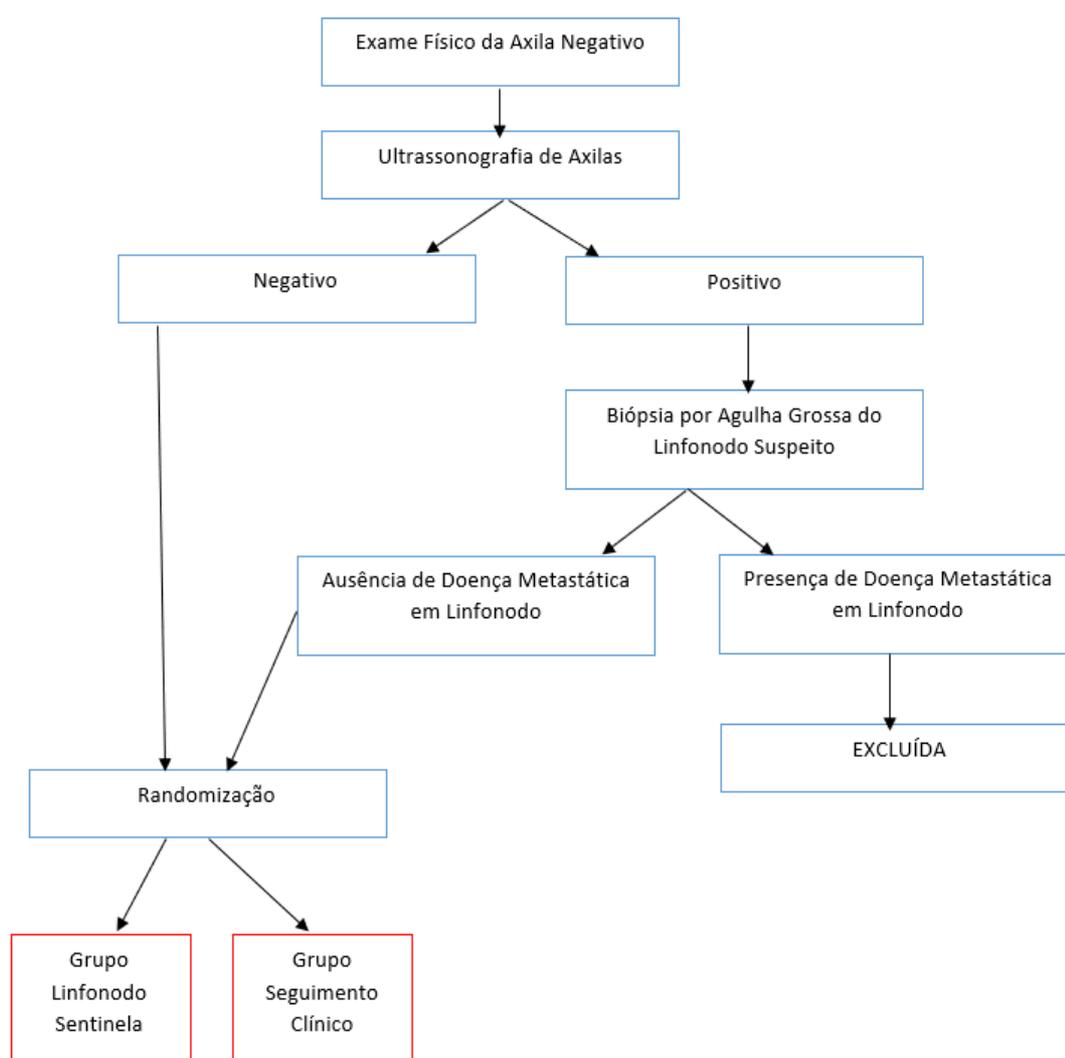


Figura 02 – Fluxograma para o ensaio clínico randomizado. O processo decisório para a escolha dos critérios é analisado em detalhe na discussão desta dissertação.

4.2.3. Tamanho Amostral

Para fins de cálculo do tamanho amostral, foram levados em consideração os seguintes parâmetros: proporção de randomização dos grupos em 1:1, poder da amostra de 80%, nível de significância estatística de 5%. Considerando, que o *endpoint* primário (sobrevida livre de doença) será de 85% no GSC e, no grupo GLS, não inferior a 90%, com um Risk Ratio de 0.8, serão necessários 364 casos em cada grupo, totalizando 728 pacientes randomizados com seguimento. Estimando uma perda de seguimento de 10% serão necessários 800 pacientes (400 em cada grupo). Os cálculos foram realizados utilizando a função 'ssizeCT.default' da biblioteca 'powerSurvEpi' para o pacote estatístico *R Environment* (63).

4.2.4. Técnicas, Testes e/ou Exames

O exame de ultrassonografia de axilas será realizado nas pacientes com câncer de mama em estágio inicial (tumores até 5 cm) e exame clínico das axilas negativo, ao diagnóstico inicial, ou seja, antes de começar qualquer tratamento. Todos os exames de ultrassonografia de axilas serão realizados por dois médicos diferentes, um de menor experiência clínica na avaliação da axila de pacientes com câncer de mama, e outro com ampla (aproximadamente 20 anos) experiência. O exame de ultrassonografia negativa será caracterizado por axila com linfonodos com morfologia habitual, com a região cortical do linfonodo homogênea e medindo até 3 mm no maior diâmetro, independentemente dos tamanhos dos linfonodos. Caso os linfonodos da axila apresentem alteração de morfologia: cortical com medida maior do que 3 mm ou perda da caracterização do hilo, será realizada biópsia por agulha grossa (agulha 14 gauge) do achado suspeito. Se o resultado do anatomopatológico for negativo para metástase, a paciente será incluída no presente estudo, sendo a axila considerada clinicamente negativa (N0). Se o resultado da avaliação histológica vier compatível com doença metastática em linfonodo, a axila será considerada comprometida e a paciente será excluída do estudo.

A paciente randomizada para receber o tratamento cirúrgico biópsia de linfonodo sentinela, poderá realizar o procedimento através da identificação de linfonodo(s) axilar(es) corados por azul, após a injeção prévia de 2 ml de azul patente na mama acometida no intraoperatório ou através da identificação de linfonodo(s) axilar(es) com captação pelo *gama probe*, após a marcação prévia com tecnécio na mama acometida, ou ambas as técnicas combinadas, a critério do cirurgião.

Após a retirada da peça cirúrgica, o material será encaminhado ao laboratório de anatomia patológica. O patologista separará então os tecidos neoplásicos para análise histológica de rotina. O processamento anatomopatológico será realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do CAISM da Unicamp.

Caso a biópsia do linfonodo sentinela seja positiva, ou a paciente apresente recidiva axilar ou sistêmica durante o estudo, os tratamentos propostos seguirão os protocolos clínicos do Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti vigentes no momento do diagnóstico.

A paciente randomizada para seguimento clínico (GSC) não realizará a cirurgia axilar, ou seja, no momento do tratamento cirúrgico do câncer de mama, realizará apenas a cirurgia da mama, conforme indicação do cirurgião (mastectomia ou cirurgia conservadora).

Após a cirurgia da mama com ou sem abordagem da axila, conforme descrito acima, as mulheres passarão em consulta de pós-operatório e continuarão em acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Mamária especialmente criado para o estudo, sendo avaliadas através da realização de exame clínico com intervalo a cada 6 meses e realização de exame de mamografia anual, durante um período de 5 anos, conforme a rotina do seguimento de pacientes com câncer de mama do hospital. Além disso, essas mulheres receberão o tratamento adjuvante sistêmico e/ou radioterápico conforme a indicação médica do hospital.

Comentários: durante o processo de elaboração do estudo, muito se discutiu se detalhes da abordagem oncológica global deveriam estar minuciosamente consignadas no projeto de pesquisa. Dada a expectativa de que este estudo será de longa duração - mais de cinco anos – consideramos que este detalhamento poderia tornar-se obsoleto no transcorrer do estudo. Vale notar, o estudo não fixa parâmetros ou condutas oncológicas além daqueles relacionados aos critérios de inclusão e exclusão. Desta maneira, apenas os aspectos técnicos diretamente relacionados à abordagem axilar são detalhados no projeto. Contudo, todos os tratamentos aplicados às pacientes do estudo serão registrados e posteriormente usados como variáveis de controle para as análises relacionadas aos endpoints primários e secundários do estudo.

4.2.5. Instrumento para Coleta de Dados

Os dados serão anotados, após revisão de prontuário, em ficha especialmente elaborada para o estudo (Anexo 4). Após a coleta e anotação na ficha, os dados serão digitados em planilha eletrônica tipo Excel®, especialmente preparada para este estudo.

Comentários: Os dados também serão preenchidos no formulário REDCAP por um dos pesquisadores e será feita a conferência dos dados coletados por um segundo pesquisador, com o intuito de dupla-verificação dos dados inseridos.

4.2.6. Coleta de Dados

O processo de coleta dos dados será realizado da seguinte forma: serão abordadas mulheres identificadas no setor de Exames por Imagem da Mama - Ultrassonografia, ambulatório de Mastologia ou enfermaria do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As pacientes que apresentam os critérios clínicos de inclusão serão submetidas ao exame de ultrassonografia. Antes da coleta de dados, as mulheres serão

expostas aos objetivos do estudo e serão convidadas a dele participar (vide aspectos éticos). Após aceitação e assinatura do termo de consentimento (anexo 3), com o exame de ultrassonografia de axila negativo (ou, se suspeito, com biópsia negativa para malignidade), as mulheres serão incluídas no estudo e serão randomizadas para receber o tratamento de axila: biópsia de linfonodo sentinela (GLS) ou ausência de tratamento cirúrgico da axila, apenas seguimento clínico (GSC) (Figura 02).

No centro cirúrgico, a equipe de mastologia será informada sobre para qual braço da randomização a paciente foi selecionada. Nas mulheres em que forem realizadas a biópsia de linfonodo sentinela (GLS), após a retirada da peça, o material será encaminhado ao laboratório de anatomia patológica. O patologista separará então os tecidos neoplásicos para análise histológica de rotina. O processamento anatomopatológico será realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do CAISM-Unicamp.

Os dados clínicos e epidemiológicos serão obtidos a partir de análise de prontuários médicos das doentes, serão coletados Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e inseridos em ficha de coleta de dados (anexo 4).

4.2.7. Acompanhamento dos Sujeitos

Após o tratamento cirúrgico, com ou sem abordagem axilar, as mulheres passarão por consulta de pós-operatório e continuarão em acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Mamária especialmente organizado para este estudo, sendo avaliadas através da realização de exame clínico com intervalo a cada 6 meses e realização de exame de mamografia anual. Outros exames de imagem serão solicitados caso haja algum sinal ou sintoma suspeito de recidiva (local ou a distância), conforme o protocolo de assistência vigente na instituição. Após o término deste período do projeto, a paciente manterá seu acompanhamento durante o tempo

total de 5 anos, conforme a rotina do seguimento de pacientes com câncer de mama do hospital.

Comentários: O ambulatório de oncologia mamária especialmente criado para o estudo está em funcionamento nas quartas-feiras no período vespertino, sendo que todas as pacientes incluídas no estudo são acompanhadas exclusivamente ali: aquelas em programação cirúrgica, as que já foram operadas e vão ser reavaliadas em consulta de pós-operatório de 15 e 40 dias e as que estão em fase de acompanhamento clínico semestral.

As pacientes que forem selecionadas para não abordagem axilar (GSC), serão consideradas N0 no estadiamento clínico, ou seja, com ausência de doença axilar, e serão tratadas conforme os protocolos do hospital para esta condição clínica.

Comentários: As pacientes que foram randomizadas para seguimento clínico, ou seja, sem cirurgia axilar, serão consideradas com axila negativa (N0), pois foram avaliadas com exame clínico e por ultrassonografia previamente a qualquer tratamento e apresentaram exame negativo para qualquer suspeita de doença axilar. Desta maneira, elas receberão o tratamento adjuvante (sistêmico e radioterapia) conforme a indicação para seu subtipo molecular e tamanho do tumor, além do tipo de cirurgia realizada na mama. Durante a fase de acompanhamento, não serão realizados exames adicionais em comparação ao grupo que foi submetido a cirurgia de BLS, uma vez que tal abordagem não é padrão para seguimento de nenhuma paciente tratada com câncer de mama pelo hospital. Também, fazer exames adicionais na axila apenas no grupo seguimento clínico poderia levar à detecção de lesões sem significância clínica, além de potencialmente poder criar um viés de seleção neste grupo. Vale ressaltar, nenhum outro estudo internacional no mesmo modelo realiza abordagem de seguimento diferenciada entre os grupos em estudo.

Todas as mulheres participantes do estudo receberão o tratamento adjuvante sistêmico e/ou radioterápico conforme indicação médica do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os sujeitos do grupo que não tiver cirurgia axilar serão considerados como axila negativa para fins de decisão dos tratamentos adjuvantes.

Comentários: O estudo VENUS não tem o propósito de avaliar tratamentos adjuvantes, embora o desempenho destes pode decerto interferir nos resultados globais de recidiva local e sistêmica e sobrevida global. Desta forma, embora o protocolo do estudo VENUS não determine qual será a abordagem adjuvante para cada paciente, todos os detalhes do tratamento escolhido (tipo e dose dos quimioterápicos, duração, efeitos adversos, suspensões) serão anotados pelos pesquisadores para potencial uso futuro como variáveis de controle dos “endpoints” primários e secundários.

Será feita uma análise de prontuário a cada 6 meses e, caso a paciente não tenha comparecido ou não tenha consulta agendada com a mastologia, será tentado contato telefônico com a paciente, para agendamento da consulta com esta equipe.

4.2.8. Critérios para Descontinuação

1. Incapacidade de coleta de dados de acompanhamento por perda de seguimento (mudança de cidade e acompanhamento em outro serviço);
2. O número de recorrências na axila será monitorado constantemente e, se o número de recorrências axilares no grupo que não foi submetido a cirurgia axilar ultrapassar, significativamente, de acordo com os métodos estatísticos para acompanhamento de estudo de não inferioridade, em 10% o número de recorrências axilares das mulheres que fizeram a cirurgia na axila, o estudo será imediatamente interrompido. Caso o

estudo seja interrompido por esse motivo, as pacientes do GSC serão convocadas e lhes será oferecida a cirurgia da biópsia do linfonodo sentinela.

Comentários: neste aspecto, acreditamos que a descrição no protocolo deixou em aberto alguns detalhes relevantes sobre a monitorização da recorrência de doença axilar. Esta será reavaliada semestralmente a cada consulta de seguimento da participante, sendo que caso haja alteração ao exame clínico ou queixa da paciente, será realizado exame de imagem direcionado a queixa para investigação complementar. No caso de diagnóstico de recorrência axilar, os pesquisadores responsáveis serão imediatamente notificados e será realizado o cálculo em comparação ao grupo controle. Caso haja diferença significativamente superior a 10% o estudo será interrompido.

4.2.9. Controle de Qualidade

Todos os exames de ultrassonografia de axilas serão supervisionados por ultrassonografista experiente do serviço de imagem – Ultrassonografia do CAISM. A técnica cirúrgica é de amplo domínio dos profissionais da equipe de mastologia. Serão realizados testes de consistência estatística antes do início da análise dos dados.

Comentários: durante o período de elaboração do projeto, discutiu-se sobre a sensibilidade da ultrassonografia de axila para detecção de doença linfonodal do serviço de imagem – ultrassonografia do CAISM. Em um estudo realizado no ano anterior, avaliando sobre o uso de ultrassonografia contrastada associada a biópsia por fragmento, foi possível encontrar dados sobre o desempenho do exame de ultrassonografia no serviço. Foi encontrada taxa de falso negativo de 18% da ultrassonografia axilar (63), valor comparável ao encontrado na literatura (60).

4.2.10. Processamento e Análise de Dados

Os dados serão analisados utilizando o programa estatístico *R Environment* (64). Inicialmente, serão comparadas as principais características clínicas e epidemiológicas das mulheres, nos dois grupos de estudo. Para tanto, serão utilizados chi-quadrados e testes de Fisher, para as análises univariadas, e modelos de regressão logística para análises ajustadas. A seguir será realizada análise de sobrevida, levando em consideração a sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença à distância, sobrevida global, as quais serão comparadas entre os grupos utilizando curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer, testes de *log-rank* e, posteriormente, análises ajustadas através de *Cox Proportional Hazards*.

4.2.11. Aspectos Éticos

Todas as mulheres incluídas deverão manifestar, por escrito, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 3), sua conformidade com a participação na pesquisa. Serão informadas que a recusa em participar da pesquisa não afetará a realização nem a qualidade do atendimento. O TCLE será lido em voz alta para as mulheres que não o puderem ler por conta própria. Serão seguidas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects*, da declaração de Helsinque (Declaração de Helsinque III, 2000) e da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.3. Documentos do estudo

A seguir, apresentamos os documentos do período de implantação do estudo: plano de recrutamento e fluxo de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3.1. Plano de recrutamento

Foi realizado um levantamento dos casos das pacientes com câncer de mama operados no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) durante o período de um ano (julho de 2018 a julho de 2019), com o objetivo de calcular a taxa de recrutamento do estudo.

Foram encontrados 165 casos que preencheriam os critérios de inclusão para entrar estudo VENUS. Assim, estima-se um recrutamento próximo de 10 a 13 pacientes por mês. Dessas pacientes, foram observados que os dados do status patológico da axila eram semelhantes aos dados obtidos das primeiras pacientes recrutadas do estudo INSEMA (60).

Das pacientes que apresentaram axila positiva, quase todas eram do perfil molecular luminal (receptores hormonais positivos). As pacientes que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante apresentaram axila positiva em menos de 10% dos casos e nenhuma delas tinha quantidade igual ou superior a três linfonodos positivos. Nenhum desses dados foi publicado e nem serão publicados, tratando-se apenas de levantamento interno com a finalidade de pautar a elaboração do plano de recrutamento do estudo VENUS.

Consideramos esses números da rotina do CAISM no ano anterior ao do início do recrutamento do estudo VENUS muito similares aos dados da literatura (60), discutidos nas seções anteriores desta dissertação. Vale notar, inclusive, que há a expectativa de que o desempenho da ultrassonografia seja ainda melhor no âmbito do estudo, uma vez que os exames de ultrassonografia serão realizados com objetivo específico de avaliar a axila e em aparelho de última geração.

4.3.2. Fluxo de aplicação do termo de consentimento

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – anexo 3, foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local para ser aplicado nos ambulatórios e também na enfermaria do hospital, antes da instituição de qualquer tratamento.

Atualmente, a rotina de aplicação de TCLE se dá da seguinte maneira: a mulher que preenche os critérios de inclusão do estudo é identificada e, após a anamnese e o exame físico em consulta médica, recebe explicações sobre quais são os tratamentos disponíveis atuais para a axila e quais são os propósitos do estudo VENUS. Ela então é convidada para participar do estudo, no próprio ambulatório de mastologia e, caso ela aceite, o termo de consentimento é aplicado.

O TCLE é aplicado por um dos autores do estudo ou pelo residente de mastologia, que foi previamente treinado e capacitado para a exposição e elucidação dos objetivos do estudo às participantes, assim como para explicar sobre os riscos relacionados à não realização da cirurgia de biópsia de linfonodo sentinela. Também são prestadas explicações sobre a possibilidade de biópsia percutânea de linfonodos axilares com características suspeitas (conforme descrito no item 4.2.4. *Técnicas, testes e exames*) e possíveis efeitos adversos desta abordagem. A seguir, são expostos os potenciais benefícios em participar do estudo VENUS, como diminuição dos riscos de complicações pós-operatórias no grupo em estudo. A paciente também é informada de que, caso aceite participar do estudo, não necessitará fazer visitas adicionais ao hospital, sendo que a quantidade de consultas de acompanhamento é a mesma seja ela participante de qualquer dos braços do estudo, ou se não participasse do estudo.

4.4. Implantação do estudo

Após o término da elaboração do projeto do estudo VENUS, iniciamos a fase de implantação. Abaixo descrevemos como foi o processo de submissão aos comitês de ética e pesquisa do hospital e local (plataforma Brasil), bem como os principais questionamentos em cada fase. Apontamos também como foi o processo de adequação do projeto aos moldes finais e como está o estudo neste momento – início do recrutamento, logística de funcionamento, quantidade de pacientes incluídas até o momento.

4.4.1. Submissão do projeto do estudo ao comitê de pesquisa do CAISM

Durante a etapa de submissão do projeto ao comitê de pesquisa do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) foram levantados os principais questionamentos abaixo descritos:

“Sujeitos e métodos: Observação:

Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado. Inserir se será inscrito no REBEC.

Variáveis e conceitos: incluídos e definidos

Seleção dos sujeitos: incluída. Adequar idade mínima de inclusão (critérios de inclusão fala 20 anos e no TCLE cita 18 anos). No item 5.7, Coleta de dados, os dois primeiros parágrafos referem-se à seleção dos sujeitos, tratamentos e técnica.

Não dever-se-ia excluir as pacientes classicamente de mal prognóstico? Com maior risco de axila positiva?

- 1) Idade jovem (< 40 anos), 2) pré-menopausa, 3) após quimioterapia neoadjuvante, 4) os subtipos “HER2 positivo like” e “triplo negativos like” e 5) Tumores até 5 cm 6) pacientes submetidas às mastectomias.

Muitas destas características são intencionalmente critérios de exclusão nos únicos ensaios clínicos conhecidos e ainda com dados não disponíveis; SOUND e INSEMA. Provavelmente não foram incluídas estas situações devido aos riscos inerentes de não detecção de doença axilar nestas populações. Ao mesmo tempo, fica claro que os critérios de resposta patológica completa (sem a análise da axila) (RPC) ficarão prejudicados na análise das pacientes submetidas a neoadjuvância. Como seria determinado o RCB? O quanto o projeto poderia modificar a logística da abordagem de pacientes tratadas no HMJAP CAISM?

Além disto, nos dias de hoje, a RPC na prática clínica pode influenciar a indicação do tratamento sistêmico adjuvante, bem como o tratamento radioterápico adjuvante.

Tratamentos, técnicas, testes e/ou exames: descrito exame de US, cirurgia e encaminhamento de peça cirúrgica para anatomia patológica. Descrito no último parágrafo a conduta com biópsia do linfonodo sentinela positiva. Solicita-se incluir o tratamento pós-operatório para as pacientes sem cirurgia axilar. Incluir quanto tempo cada mulher será acompanhada.

No item 5.7, Coleta de dados, os dois primeiros parágrafos referem-se à seleção dos sujeitos, tratamentos e técnica.

Instrumento(s) para coleta dos dados: inserida ficha específica no Anexo 1, porém nesta não estão incluídos os dados de acompanhamento da paciente quanto à recidiva ou não, bem como à sobrevida.

Coleta dos dados - (Deve indicar o(s) local(is) onde serão coletados os dados. Se a pesquisa irá ser desenvolvida no CAISM o local deve ser um ou mais dos incluídos nas listas da Comissão): o projeto será realizado pela divisão de Oncologia e pelo setor de imagem – US do CAISM.

Acompanhamento dos sujeitos: trata-se de um ensaio clínico com dois tratamentos para câncer de mama em estágios iniciais. Não é mencionado o tempo de acompanhamento mínimo dos sujeitos, nem como serão convocados em caso de não comparecimento, uma vez que se trata de um estudo que poderá levar a mudança de conduta no serviço ou a cancelamento do estudo caso um dos tratamentos se mostre não seguro. Apenas no cronograma é possível ver um seguimento de 24 a 48 meses. Deixar mais claro no corpo do projeto.

Considerações éticas e TCLE. Incluir espaço para rubrica em cada página.

Adequar idade das mulheres incluídas em acordo com critérios de inclusão.

Não ficam bem esclarecidos os riscos que as pacientes poderiam estar correndo ao fazerem parte do estudo (TCLE).

Além disto algumas informações deveriam ser revisadas no TCLE.

EX: “O estudo tem por objetivo avaliar se é possível evitar essa cirurgia, uma vez que é muito raro que exista câncer disseminado para as axilas em tumores detectados ainda numa fase inicial (como no seu caso)...”

Após a resposta do comitê de pesquisa do CAISM, reavaliamos com dados baseados na literatura os atuais estudos em andamento e seus critérios de inclusão, além de outros estudos que serviram de embasamento científico para justificar os critérios de inclusão acima descritos. Fizemos as adequações no projeto como adequação da idade inclusão acima de 18 anos no projeto e no termo de consentimento, aumentamos informações na ficha de coleta de dados, detalhamos informações sobre como será feita a coleta de dados e como será realizado o acompanhamento das participantes e fizemos os ajustes sugeridos no termo de consentimento. Elaboramos a carta-resposta ao comitê de pesquisa com as seguintes justificativas:

- “A idade de inclusão será acima de 18 anos (ajustado no corpo do projeto e de acordo com o TCLE). Nos ensaios clínicos, ainda em andamento, *SOUND* e *INSEMA*, foram incluídas pacientes com qualquer idade ou idade superior a 18 anos, independentemente da situação da menopausa, tumores até 5 cm de tamanho, independente dos subtipos imunohistoquímicos apresentando HER2 positivo ou com receptores hormonais negativos. Assim, mantivemos os critérios de inclusão desta maneira.
- A mastectomia foi mantida como critério de inclusão, pois a indicação de mastectomia se dá, na maioria das vezes, devido a relação tamanho do tumor/tamanho da mama desfavorável. Assim, podemos ter a situação de um tumor de 4 cm, no qual não seria possível realizar cirurgia conservadora devido ao tamanho pequeno da mama da mulher acometida.
- Com relação a quimioterapia/hormonioterapia neoadjuvante, no nosso serviço em paciente com câncer de mama em estágio inicial, o tratamento neoadjuvante é empregado na maioria das vezes em pacientes com tumores operáveis e candidatas a cirurgia conservadora como cirurgia primária, entretanto, devido a falta de vagas para cirurgia como abordagem primária, a paciente é encaminhada para iniciar outro tratamento até que chegue a sua vez na fila de cirurgia, o que indica um contexto diferente de indicação de quimioterapia neoadjuvante do que o empregado em países europeus, quando esta é indicada, na maioria das vezes, em tumores localmente avançados.
- A avaliação de RPC será baseada na regressão do tumor da mama, uma vez que a paciente foi avaliada e considerada negativa - N0 (tanto clinicamente como através da avaliação ultrassonográfica) previamente a quimioterapia neoadjuvante, assim, a axila mantém-se negativa após a quimioterapia. Atualmente a quimioterapia neoadjuvante é realizada em sua dose completa previamente a cirurgia ou então completamente após a cirurgia, são pouco comuns os casos em que após a quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia são realizadas doses adicionais de maneira adjuvante.
- Da mesma maneira, com relação a avaliação RCB, as pacientes com axila negativa previamente ao tratamento neoadjuvante serão consideradas negativas no cálculo.

- Realizada inclusão de como será realizada a abordagem das pacientes que forem randomizadas para seguimento clínico (ausência de abordagem axilar) e como todas as pacientes serão acompanhadas e por quanto tempo serão seguidas no projeto.
- Feita adequação na ficha de coleta de dados quanto aos dados de acompanhamento, presença ou não de recidiva, localização, tratamento realizado e se houve ou não óbito.
- Feitos ajustes no corpo do texto de como será realizada a coleta de dados.
- Detalhado como será realizado o acompanhamento das pacientes durante o projeto, frequência de consultas/exames, convocação da mulher caso tenha perdido consulta ou esta não esteja agendada. Paciente será mantida em acompanhamento conforme a rotina do hospital após o término do período do projeto.
- TCLE: Realizados devidos ajustes quanto a espaço para rubrica em cada página, idade adequada conforme critérios de inclusão e revisão do seu conteúdo.
- Observações: Será realizada apresentação do projeto de pesquisa proposto e discussão de como será sua execução juntamente com equipe de Mastologia e Oncologia. Será um projeto pioneiro no Brasil neste assunto e poderá auxiliar na mudança de condutas de acordo com seus resultados.”

O projeto foi levado para discussão em reunião de oncologia do grupo de mastologia, para avaliar a sua execução, além de discutir em grupo as questões pertinentes ao estudo. Foram levantados e expostos os dados da literatura sobre avaliação de resposta patológica completa, os critérios de inclusão de grandes estudos similares em andamento e a proposta do estudo VENUS, que segue a mesma linha desses estudos, com algumas ampliações nos critérios de inclusão, visando o avanço científico.

O comitê de pesquisa do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) posteriormente aprovou com sugestões e então prosseguimos para o comitê de ética em pesquisa da UNICAMP via plataforma Brasil.

4.4.2. Submissão do projeto do estudo ao comitê de ética em pesquisa da UNICAMP

Após a aprovação do comitê de pesquisa do CAISM, inserimos os dados do projeto na plataforma Brasil, juntamente com os demais documentos requeridos, como o termo de consentimento livre e esclarecido, folha de rosto do projeto e parecer consubstanciado do comitê de pesquisa do CAISM com a carta resposta.

A avaliação pela plataforma Brasil pontuou questões principalmente relacionadas ao termo de consentimento:

“Pendências:

1 - TCLE:

- a) O momento em que as participantes serão informadas em qual grupo participarão deve estar claro no TCLE. Incluir essa informação em procedimentos.
- b) Em riscos, deve estar claro no TCLE que o risco da não realização da biopsia do linfonodo sentinela é apenas para as mulheres que serão incluídas neste grupo.
- c) Em benefícios, deve estar claro no TCLE que os benefícios diretos apontados da não realização de procedimento cirúrgico nas axilas se aplica apenas às participantes que serão incluídas neste grupo, e que não há benefícios diretos para as participantes do grupo que realizará a biopsia do linfonodo sentinela.
- d) Incluir número de páginas no formato 1 de 3.
- e) Os locais para assinatura do participante e do pesquisador devem estar na mesma página.
- f) Lembrando que mesmo que os dados sejam coletados durante a rotina do participante, o TCLE deverá informar que caso o participante tenha gastos para participar da pesquisa fora da sua rotina, ele será ressarcido integralmente de suas despesas.
- g) Há diversas orientações do Conselho Federal de Medicina que impedem o acesso ao prontuário médico quando não houver autorização expressa do paciente. O TCLE é o instrumento pelo qual o

participante manifestará a sua anuência e autorização para que os documentos-fonte sejam consultados. Portanto, se houver intenção de se consultar o prontuário médico durante a pesquisa, não é razoável omitir essa informação do TCLE.

h) Consta no TCLE que: "O risco da não realização da biópsia de linfonodo sentinela seria, em teoria, o aumento da recidiva de doença local na axila. O estudo foi elaborado para minimizar os riscos para as pacientes. Desta forma, o número de recorrências na axila será monitorado constantemente e, se o número de recorrências axilares no grupo que não foi submetido a cirurgia axilar ultrapassar em 10% o número de recorrências axilares das mulheres que fizeram a cirurgia na axila, o estudo será imediatamente interrompido.". Caso o estudo seja interrompido, qual conduta será tomada com esta participante da pesquisa? Essas informações deverão constar no TCLE.

i) No item "Acompanhamento de assistência" deverá constar que a participante da pesquisa tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

2-O cronograma deverá ser adequado conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 do CNS/MS, com a data de início da pesquisa posterior a aprovação do projeto pelo CEP."

Atendemos as solicitações sugeridas pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) no termo de consentimento livre e esclarecido, que então tomou a sua versão final (anexo 3), e adequamos o cronograma. Após essas modificações, o estudo foi prontamente aprovado pelo CEP.

4.4.3. Atualizações do estudo após a aprovação dos comitês de ética e pesquisa

O estudo VENUS iniciou o recrutamento no mês de outubro de 2019 e já foram incluídas 39 pacientes. As participantes são identificadas no ambulatório de mastologia, após a avaliação médica inicial e preenchimento dos critérios de inclusão, são explicadas as abordagens disponíveis atualmente para a axila e os objetivos do estudo VENUS, além dos seus riscos e benefícios.

Caso a paciente aceite participar do estudo, ela é avaliada por exame de imagem de ultrassonografia de axilas, juntamente com os demais exames de imagem da mama que já iria realizar naquela data. Se ela apresenta linfonodos com características normais ou mesmo anormais, mas com biópsia do achado negativa para neoplasia, ela é randomizada para a realização ou não de cirurgia axilar.

Neste início do estudo, optamos por iniciar o recrutamento das pacientes que irão realizar a cirurgia como primeira forma de tratamento. Após a avaliação dos primeiros casos, reavaliaremos o início da inclusão de pacientes que também serão submetidas a tratamento neoadjuvante, critério de inclusão aprovado pelo CEP.

As participantes do estudo estão sendo avaliadas em ambulatório de oncologia mamária especialmente criado para o estudo, que funciona às quartas-feiras no período da tarde. Neste ambulatório, são avaliadas as pacientes antes da cirurgia, no pós-operatório e aquelas no período de acompanhamento. Todas as participantes que passam pelo ambulatório são avaliadas por um dos pesquisadores principais do estudo e, caso seja identificada alguma recorrência de doença, a paciente receberá o tratamento adequado. Este evento é imediatamente inserido no banco de dados, e são recalculados os parâmetros de segurança do estudo (ver critérios de descontinuação do estudo – item 4.2.8).

O comparecimento das pacientes às consultas é monitorado pelos pesquisadores; contato telefônico é imediatamente tentado assim que uma paciente falta a qualquer das consultas.

4.5. Publicação do protocolo do estudo

Sentinel lymph node biopsy VErSUS No axillary surgery in early breast cancer clinically and UltraSonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS trial

Authors:

Danielle Cristina Miyamoto Araújo¹, M.D.

Giuliano Mendes Duarte², M.D., PhD

Rodrigo Menezes Jales¹, M.D., PhD

Julia Yoriko Shinzato¹, M.D., PhD

Cassio Cardoso Filho¹, M.D., PhD

Renato Zocchio Torresan², M.D., PhD

Fabrcio Palermo Brenelli², M.D., PhD

Sergio Carlos Barros Esteves¹, M.D., PhD

Luis Otavio Sarian¹, M.D., PhD

Affiliations:

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – Unicamp, Campinas, São Paulo, Brazil

2. Breast and gynecologic oncology department, Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti – CAISM - Unicamp

*Corresponding author at: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas - Unicamp, Zip code 13083-970, Campinas, São Paulo, Brazil.

E-mail address: luis.sarian@gmail.com

Phone: + 55 19 35219300

Funding source: DCMA receives a studentship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Brazil (Scholarship valid between 2018-2021)

ABSTRACT

Background: The standard approach to women with early breast cancer (BC) and negative nodes is sentinel lymph node dissection (SLND). Studies showed that axillary lymph node dissection can be safely omitted in presence of positive SLND in patients treated with breast conserving therapy. Therefore, the pertinence of SLND in the approach to women with early BC is being questioned. The VENUS trial will investigate if further de-escalation of the axilla approach in early-stage BC patients is possible.

Methods: The VENUS trial is a prospective non-inferiority randomized controlled clinical trial. We will compare SLND with no axillary surgery in women with T1-2 invasive BC and node negative disease, as ascertained after clinical palpation and axillary ultrasound. All women accrued must sign the informed consent. Randomization will be stratified by age and clinical tumor size. Endpoints include disease free survival after 5 years of follow-up (primary endpoint), overall survival, regional recurrence free survival, axillary recurrence rate, axillary morbidity rate, ultrasound accuracy and cost-effectiveness. The sample size estimated is 400 women in each arm and was calculated using as reference points 90% disease free survival in patients undergoing SLND and 85% in those not undergoing the procedure, 80% power and 95% confidence intervals, with a tolerated risk ratio of 0.8. Primary and secondary endpoints will be reported after 5 years of follow-up.

Trial registration: The VENUS study is registered in ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>) since January, 20. Identifier: RBR-8g6jbf.

Keywords: Breast neoplasms, Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Breast cancer treatment, Axillary surgery, Ultrasound

COVER LETTER

Dear Dr. Masood,

It is my privilege to submit the manuscript entitled as *“Sentinel lymph node biopsy VErSUS No axillary surgery in early breast cancer clinically and UltraSonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS trial”* for publication consideration in The Breast Journal. This manuscript introduces our VENUS trial, aimed at examining whether expanding the eligibility criteria for conservative (no surgery) approach to the axilla, in order to encompass several subsets of women with Breast Cancer, may be safe from the oncological standpoint.

The search for less aggressive approaches to the axilla is not new, but only in recent years results from a few studies (SOUND, INSEMA, BOOG) surfaced. There is an ever-growing bulk of evidence suggesting that a relatively large proportion of women who currently undergo SLNB may further benefit from avoidance of surgery (i.e. leaving the axilla intact, provided strict follow-up standards are implemented). However, some knowledge gaps will certainly remain after their future publications, e.g. the possibility of avoiding SLND in women submitted to mastectomy, and after neoadjuvant chemotherapy, this later marginally addressed in only the BOOG trial. In addition, women with HER-2 and triple-negative tumors are poorly represented in these studies, considering that of the first thousand women enrolled to the INSEMA study, only 3% had estrogen receptor (ER) negative tumors and only 8.5% of them had HER2 expression. These shortfalls may have the potential to generate insecurity regarding less invasive treatments for patients with relatively common features, such as triple-negative/HER2 positive status or those who underwent mastectomy and/or neoadjuvant chemotherapy. Our study was designed to take onboard such patients, in order to help close the gaps left behind by other current ongoing trials and ultimately widen the subsets of women who may enjoy the reduction or abolition of surgical procedures to their axilla.

We hope our manuscript can be deemed acceptable for publication in The Breast Journal. Regardless of the publication outcome, however, we thank you in advance for the time you invest handling our manuscript.

We are looking forward to receiving your response.

Yours truthfully,

Luis Otávio Sarian

04/08/2020

E-mail de Unicamp - The Breast Journal - Manuscript TBJ-00559-2020.R2



Luís Otávio Zanatta Sarian <sarian@unicamp.br>

The Breast Journal - Manuscript TBJ-00559-2020.R2

2 mensagens

Karen Earick <onbehalf@manuscriptcentral.com>

9 de julho de 2020 16:55

Responder a: karen.earick@jax.ufl.edu

Para: sarian@unicamp.br

Re: Sentinel lymph node biopsy VErSUS No axillary surgery in early breast cancer clinically and UltraSonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS trial TBJ-00559-2020.R2

Dear Dr. Sarian:

Thank you for submitting your revised manuscript to The Breast Journal. I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in a future issue of the The Breast Journal.

In the future when your article is sent for publication you will receive an e-mail requesting that you log-on to the Wiley's Author Services system to complete the copyright form. Please do so immediately to expedite the process.

I invite you to consider us again when submitting your work for publication.

Thank you,

Shahla Masood, MD
Editor-in-Chief
The Breast Journal
655 W. 8th St.
Jacksonville, FL 32209

P.S. – You can help your research get the attention it deserves! Check out Wiley's free Promotion Guide for best-practice recommendations for promoting your work at www.wileyauthors.com/eoo/guide. And learn more about Wiley Editing Services which offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research at www.wileyauthors.com/eoo/promotion.

Luís Otávio Zanatta Sarian <sarian@unicamp.br>

9 de julho de 2020 17:24

Para: Danielle Miyamoto Araújo <daniicma@gmail.com>

[Texto das mensagens anteriores oculto]

INTRODUCTION

The last decade witnessed several large, well conducted trials aimed at de-escalating the surgical approach to the axilla in women with early-stage breast cancer (BC). These studies strongly suggested that, for many cases, axillary lymph node dissection (ALND) can be abandoned. Further, the pertinence of performing the sentinel lymph node dissection (SLND) procedure, which is not devoid of detrimental side effects, is under scrutiny¹⁻⁴.

For patients with clinically negative nodes, the NSABP B-32 trial showed that women undergoing SLND have a similar risk of local recurrence and survival compared to those treated with ALND, with lighter side effects: arm numbness, shoulder abduction deficits, tingling and lymphedema¹. The results of the ALMANAC trial² and another trial conducted by Veronesi et al³, corroborate the notion that SLND elicits fewer and less severe side effects than ALND, without compromising the risk of local recurrence and survival. It is worth noting that, these studies have shown that SLND is better than ALND in early BC, but it is not injury-free.

For these reasons, the standard approach to patients with clinically negative nodes is SLND. The ACOSOG Z0011 trial examined the safety of omitting ALND in patients with early BC and up to 2 positive nodes at SLND, undergoing conservative surgery plus breast radiotherapy⁵. The 10-year data from this trial suggested that omitting the procedure in these restrict, well selected subsets of patients may be safe. Most of the relevant BC centers adopted a more conservative approach to the axilla based on these results. However, there are 2 ongoing trials aiming at reasserting the Z0011 findings and answering pending issues. The SENOMAC trial is a prospective multicenter non-inferiority trial that attempts to answer whether it might be safe to omit ALND in patients treated with mastectomy or in patients with tumors larger than 5 cm⁶. The SERC trial compares ALND versus no ALND in patients with clinically node-negative breast cancer with tumors up to 5 cm and positive SLND, but there is no upper limit for positive sentinel nodes⁷. Results from both trials are still pending.

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) may be the starting treatment step for women with aggressive BC subtypes (e.g. triple-negative, HER2-positive) even in early stages⁸⁻¹⁰. For these women, it is still controversial whether SLND may be used safely, since residual axillary disease may be present if the response to chemotherapy occurs in a heterogenous fashion or if lymphatic drainage is altered by scarring from the systemic therapy. In the NSABP B27 trial, for patients with initially clinical node negative disease undergoing NAC, the SLND identification rate was 84.8% and the false negative rate (FNR) was 10.7% (95% CI, 5.6-15.8%), which is similar to the false-negative rates when surgery is the upfront approach¹¹. The SENTINA¹², SN FNAC¹³ and ACOSOG Z1071¹⁴ trials, however, evaluated SLND in patients with clinically node-positive patients before NAC, which were node-negative after systemic therapy. These trials revealed that for women with 3 or more lymph nodes in SLND, the procedure's accuracy and false-negative rate lie within acceptable boundaries, i.e. similar to when the procedure is performed upfront for women with clinically negative axilla¹²⁻¹⁴.

Compounding with the current debate over the pertinence of SLND, the presurgical evaluation of the axilla offers technical challenges. Axillary clinical staging is currently performed through physical examination, but its low sensitivity, ranging from 35% to 41%, and the high FNR, around 53%, may compromise the selection of patients for SLND^{15, 16}. In order to overcome the relatively low accuracy of the clinical examination for the detection of axillary involvement, sonographic evaluation of axillary lymph nodes followed by fine needle aspiration (FNA) or percutaneous fragment biopsy (PFB) of suspected cases has become a common practice¹⁷. As a standalone exam, ultrasound has a sensitivity of 50-70% and specificity of 87-95%, and when associated with FNA or PFB, its specificity can increase substantially to almost 100%¹⁷. The sensitivity of ultrasound is related to tumor size and the extent of axillary disease¹⁷⁻¹⁹. In addition, more than 95% of women with histologically compromised axilla, but with negative ultrasound, present minimal axillary disease (up to 2 involved lymph nodes)¹⁷⁻¹⁹.

It is our belief that further de-escalation of the approach to the axilla in well-selected subsets of BC patients is possible. Our hypothesis is that for patients with early BC (regardless of neoadjuvant systemic therapy), with clinically and ultrasound negative axilla, avoiding SLND may be safe from the oncological perspective. This hypothesis is being partially scrutinized in three ongoing randomized clinical trials²⁰⁻²². The Sentinel Node versus Observation after Axillary Ultrasound (SOUND) began recruitment in 2012 and included women with T1 breast cancer, with indication for conservative surgery and normal or altered axilla at ultrasound but with FNA or PFB negative; women were randomized to perform SLND routinely or no axillary surgery²⁰. The second study, called Intergroup Sentinel-Mamma (INSEMA) began recruiting in 2015, incorporated SOUND data and expanded the inclusion criteria for T1 and T2²¹. The last study, named BOOG 2013-08, is a Dutch trial, which includes patients with T1-2 breast cancer with indication for lumpectomy plus whole breast irradiation and node negative axilla, but it allows systemic therapy before the surgical approach²². Results from these trials are awaited. However, some knowledge gaps will certainly remain after their future publications, as the possibility of avoiding SLND in women submitted to mastectomy and after NAC, this later marginally addressed in only one of the ongoing trials²². Besides, women with HER-2 and triple-negative tumors are poorly represented in these studies, considering that of the first thousand women enrolled to the INSEMA study, only 3% had negative estrogen receptor tumors and only 8.5% had HER2 expression²¹. These shortfalls may have the potential to generate insecurity regarding less invasive treatments for patients with relatively common features, such as triple-negative/HER-2 positive status or those who underwent mastectomy and/or NAC. Our study was designed to take onboard such patients, in order to help close the gaps left behind by other current ongoing trials and ultimately widen the subsets of women who may enjoy the reduction of surgical procedures to their axilla.

METHODS

Study design and aims

The VENUS trial is a prospective non–inferiority randomized controlled clinical trial, aimed to compare SLND with no axillary surgery in women with initial BC and node negative disease, as ascertained after clinical palpation and axillary ultrasound. The study was approved by Local Research Ethic Committee CAAE: 068051 18.2.0000.5404 and is registered in ReBec ([https://www.ensaiosclinicos.gov.br/](https://www ensaiosclinicos.gov.br/)) since January, 20; identifier: RBR-8g6jbf. The study started in September 2019.

The primary endpoint will be disease free survival (DFS) after 5 years of follow up. Secondary endpoints will be overall survival, regional recurrence free survival, axillary recurrence rate, axillary morbidity rate, ultrasound accuracy and cost-effectiveness.

Sample size and randomization

The parameters used to estimate the sample size were a 90% DFS in patients undergoing SLND and a minimum 85% in those not undergoing the procedure, 80% power and 95% confidence intervals, with a tolerated risk ratio of 0.8. The sample size was estimated as 364 women in each arm; in order to account for a 10% loss to follow-up, the study will recruit 400 women in each arm.

Eligible patients will be informed about the study aim, the randomization procedure, benefits and possible consequences of participating. All women accrued to the trial must sign the informed consent. They will be randomized, before surgery, to one of 2 arms: SLND (control arm) or no surgery (study arm). The randomization will be stratified by age (≤ 50 and > 50 years old) and tumor size (≤ 2 cm and > 2 cm).

Patient selection and characteristics

The trial will enroll women aged 18 years or more with histologically proven primary BC, no prior history of BC or other neoplasms excluding non-melanoma skin cancer, with breast tumors measuring

less than 5 cm in diameter and node negative disease. Axilla status will be ascertained by a negative clinical palpation AND by axillary ultrasound evaluation. Patients will be excluded if they are pregnant or breastfeeding, have metastatic disease before the beginning of the treatment or decide to leave the study. Enrollment must take place prior to the start of any treatment. Mastectomy and primary systemic therapy are not exclusion criteria.

Axillary ultrasound and procedures

Women with no palpable axillary nodes will undergo axillary ultrasound. The exam will be performed by sonographers with experience in breast and axilla ultrasound. Lymph nodes will be rendered as negative when they present usual morphology, homogeneous cortical texture measuring up to 3 mm in largest diameter (cortical diameter), regardless of the lymph node dimensions. If morphological abnormalities such as cortical area measuring in excess of 3 mm or hilar abnormalities are present, a core biopsy (14-gauge needle) of the suspicious finding will be performed. For those cases, if negative histopathological analysis for breast cancer metastasis, the woman will be included in the trial, and the axillary nodes will be considered negative. If the histopathological analysis is positive, the subject will be excluded from the trial.

Included patients will then be randomized to either SLND or no surgical approach to the axilla. Patients allotted to the control arm will be subject to SLND using blue dye or technetium 99 or both combined, as per surgeon indication. Women allotted to the study arm will undergo breast surgery without SLND. Mastectomy or conservative surgery will be used according to the institutional protocols.

Systemic therapy and radiotherapy

In our study, primary systemic therapy will be allowed if patients are node negative at clinical and ultrasound examination, before treatment. The systemic adjuvant therapy will be determined for each individual patient according to institutional protocols for N0 women at the moment of treatment. Patients in the study arm will be considered node negative for systemic therapy decision.

Radiotherapy will be performed according to the institutional protocol. Target and dose will be recorded for future reference. Patients in the study arm will be considered node negative for the sake of therapy planning.

Follow-up

Follow-up protocols were devised in order to ensure close surveillance of study subjects. After surgery, regardless of adjuvant therapies, and for at least 48 months, patients will be scheduled for 6-month intervals follow-up visits with one of the principal investigators. Patients will undergo physical examination every six months and mammography will be performed annually or at closer intervals if indicated. Additional image tests will be performed if recurrence is suspected. Local and axillary recurrence will be confirmed by histopathological examination of core biopsy samples. Distant recurrences may be ascertained by image only.

After study completion, patients will continue follow-up according to routine standards. Telephone contact will be attempted if the patient misses her appointments. The study will be interrupted if a significant DFS difference in excess of 10% between study arms is detected.

DISCUSSION

The VENUS trial is a non-inferiority, randomized controlled trial aimed at assessing whether avoiding SLND is safe for a large proportion of BC patients. This trial innovates over past and ongoing trials with similar designs in two major axes: it is the first in Americas, thus the first to observe non-European patients; and it has less restrictive inclusion criteria, such as accepting patients eligible for systemic neoadjuvant therapy (NST) and those who will be treated with mastectomy. In our study, patients that will receive NST will be allowed only if they are node negative at both clinical and ultrasound examination prior to the start of any treatment.

During the design phase and the ethics approval process, the proponents of the study have been heavily criticized by surgeons and clinical oncologists due to safety concerns regarding the inclusion of women triple-negative and HER-2 tumors, and for also accepting patients who will undergo NST. Indeed, of the 3 currently ongoing trials examining the avoidance of SLND in selected subsets of women, only one²¹ accepts patients treated with NST.

Preliminary data obtained from the first 1001 patients of the INSEMA trial showed 17% of positive node in SLND group (most micro metastasis or 1-2 node macro metastasis). A similar proportion of positive nodes is expected for the women in the no-surgery group²¹. In our study, based on this data, we expect 17% of node-positive women in the study arm; accordingly, considering the reported response rates for NAC in the axilla, we would therefore expect <10% of women with residual disease in the axilla after NAC in the study arm of our VENUS trial.

After publication of the KATHERINE and CREATE-X trials^{23, 24} showing survival benefit in use of adjuvant TDM-1 and capecitabine (respectively) in patients without PCR to NAC, the evaluation of PCR has become significant to decide on further interventions. In the VENUS trial, patients allotted to the study arm who will receive NAC, are not expected to have a pathological assessment to their axilla. Therefore, this response will be evaluated only in the breast. The oncological safety of this approach was examined in a retrospective analysis of data from 32,126 patients included in the National Cancer Database (NCDB), who were treated with NAC from 2010 to 2014²⁵. The authors evaluated PCR in the breast and axilla separately, and showed that only 1.5% of women with PCR in the breast had no PCR in the axilla. Notably, in women with clinically negative axilla before NAC, this rate was only 0.6%²⁵. Thus, PCR in the breast but not in the axilla in clinically NO patients is an extremely rare event, leaving no doubt that our approach to include women with negative axilla before NAC is safe. Besides, these findings from NCDB data showed that since the response to NAC in the breast is an accurate proxy for

the axilla, the decision to prescribe adjuvant treatments can be based only on the presence of residual disease in the breast after NAC.

Patients who underwent mastectomy were not eligible for the SOUND, INSEMA and BOOG 2013-08 trials²⁰⁻²². That decision may stem from prevailing doubts at the time these trials were designed. It is of fundamental importance to note these trials were all designed before 2014²⁰⁻²². Therefore, their designers did not have, by the time they were starting their studies, the vantage point provided by evidence published after 2015: the 10-year follow-up results of the ACOSOG Z011⁵. The first data from Z011⁴ elicited speculation that patients in the no surgery arm received higher tangent radiotherapy than those in the surgery arm, and if that assumption were true, patients in the no-surgery arm could have been treated for possible residual disease in the axilla. Years later, a review of data pertaining to dose and field radiotherapy in Z011 showed no difference between study arms⁵. In this sense, we can expand the inclusion criteria to encompass women who undergo mastectomy, which is a major advantage over the SOUND, INSEMA and BOOG 2013-08 trials.

In conclusion, if successful, our study will shed light on the safety of omitting SLND in many clinical scenarios for patients with BC. Our data may corroborate the results of currently ongoing studies and hopefully add data on subsets of patients for whom avoidance of SLND has never been tested.

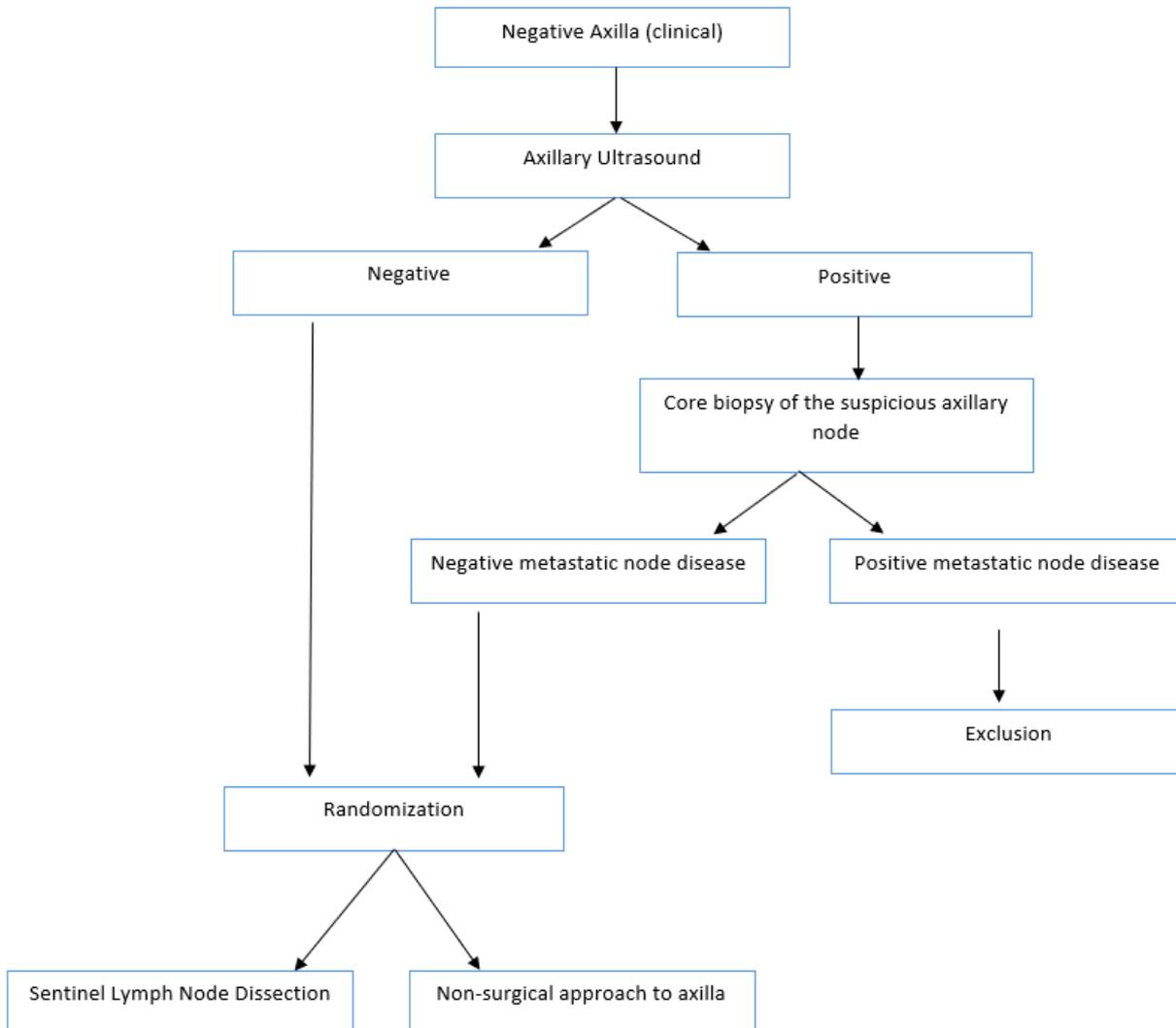


Figure 01 – Flow chart describing the study protocol

ROLE OF FUNDING SOURCE

DCMA receives a studentship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Brazil (Scholarship valid between 2018-2021).

REFERENCES

1. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102(2):111-8.
2. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599-609.
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
4. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318(10):918-926.
5. 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 Trial. *Ann Surg* 2016;264(3):413-20.
6. 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):379.
7. Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, de Lara CT, Gimbergues P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer* 2018;18(1):1153.
8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001(30):96-102.
9. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005002.
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-804.
11. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694-702.
12. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18.
13. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64.
14. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310(14):1455-61.

15. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2(3):137-43.
16. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
17. Moorman AM, Bourez RL, 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(9):2904-10.
18. Ibrahim-Zada I, Grant CS, Glazebrook KN, Boughey JC. Preoperative axillary ultrasound in breast cancer: safely avoiding frozen section of sentinel lymph nodes in breast-conserving surgery. *J Am Coll Surg* 2013;217(1):7-15; discussion 15-6.
19. Hieken TJ, Trull BC, Boughey JC, Jones KN, Reynolds CA, Shah SS, et al. Preoperative axillary imaging with percutaneous lymph node biopsy is valuable in the contemporary management of patients with breast cancer. *Surgery* 2013;154(4):831-8; discussion 838-40.
20. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast* 2012;21(5):678-81.
21. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(2):149-157.
22. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017;17(1):459.
23. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-628.
24. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376(22):2147-2159.
25. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* 2018;268(4):591-601.

5. DISCUSSÃO

Nesta dissertação, procuramos descrever o processo de elaboração e implantação do estudo VENUS, um estudo de não-inferioridade, randomizado e controlado, que tem como o objetivo avaliar se é seguro evitar a BLS mulheres com câncer de mama inicial. Na discussão, abordaremos o embasamento teórico que nos levou à elaboração das hipóteses do estudo, bem como o processo de discussão, junto às equipes envolvidas, dos riscos e benefícios advindos da execução do estudo e seus potenciais resultados.

Conforme averiguamos, há diversos estudos, recentemente concluídos (37, 38) ou em andamento (60-62), abordando a pertinência da atenuação da abordagem axilar. Assim, a fim de produzir algo que contribuísse nesta seara, identificamos as questões que mesmo esses estudos mais recentes deixarão em aberto, e procuramos incorporá-las em nosso ensaio clínico, de modo a fechar as lacunas do conhecimento que certamente restarão após a publicação dos resultados de estudo atualmente em andamento. Desta forma, nosso estudo inova em relação aos estudos anteriores similares, que ainda estão em andamento, em dois aspectos principais: é o primeiro realizado no continente americano e no Brasil, sendo, portanto, o primeiro a avaliar mulheres não europeias; além de apresentar critérios de inclusão menos restritos, como aceitar pacientes elegíveis para terapia sistêmica neoadjuvante e aquelas que serão submetidas à mastectomia. As mulheres que irão iniciar o tratamento com terapia sistêmica somente serão permitidas se elas apresentarem avaliação axilar negativa, tanto clínica como por ultrassonografia, antes da instituição de qualquer tratamento. Esta medida visa garantir que, ao ingressarem no estudo, já exista garantia de que a avaliação axilar da paciente é negativa para metástase e, assim, caso seja optado pelo tratamento sistêmico como terapia inicial, não reste dúvida de que eventualmente a terapia neoadjuvante tenha reduzido o volume de doença axilar para níveis indetectáveis.

Este ensaio clínico foi criado e proposto para ser executado dentro de um hospital escola de características universitárias, o Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sem financiamento. Desta maneira, trouxe novos desafios na sua implantação, além de propor um trabalho mais próximo entre as equipes do hospital, envolvendo principalmente os setores de mastologia, exames de imagem da mama, oncologia clínica e radioterapia.

Durante a fase de desenho do estudo e o processo de aprovação ética, os principais questionamentos foram relacionados 1) à segurança em relação à inclusão de mulheres com tumores triplo negativo e HER2 positivo, em decorrência da maior probabilidade de recorrência e comprometimento axilar, e 2) ao fato de o estudo permitir a inclusão de mulheres que serão submetidas à mastectomia e/ou terapia neoadjuvante, mesmo que com a avaliação axilar negativa para acometimento neoplásico antes do início do tratamento. De fato, estas parecem ser apreensões constantes entre os grupos que desenvolvem estudos relacionados à redução do tratamento da axila, uma vez que, dos três principais estudos em andamento que avaliam a omissão da BLS em subgrupos de mulheres com câncer de mama inicial, somente um aceita a terapia sistêmica neoadjuvante (62). Não obstante, nos pareceu claro que seria relevante incluir este subgrupo em nosso *trial*, pelos motivos que discutiremos no próximo parágrafo.

A fim de apresentar um contraponto aos questionamentos apresentados durante a elaboração do estudo e o processo de análise ética, nos valem os dados preliminares das primeiras 1001 pacientes do estudo INSEMA, que mostraram 17% de linfonodo positivo no grupo que realizou a BLS, sendo que a maioria era composta por micrometástase ou 1 a 2 linfonodos com macrometástase, ou seja, acometimento axilar mínimo. Uma proporção similar de linfonodos positivos é esperada para mulheres no grupo sem cirurgia (61). Extrapolando dados do INSEMA, esperamos cerca de 17% de linfonodos positivos dentre as pacientes de

nosso ensaio clínico e, desta maneira, considerando as taxas de resposta relatadas na axila após a QTneo, espera-se que menos de 10% das mulheres apresentem doença residual axilar nos casos submetidos à terapia neoadjuvante no grupo sem cirurgia.

Outro importante questionamento foi a respeito da avaliação da resposta patológica em pacientes submetidas à QTneo no grupo que não for submetido a cirurgia axilar. Após a publicação dos estudos KATHERINE e CREATE-X (65, 66), que mostraram benefício, em termos de sobrevida, no uso de TDM-1 e capecitabina, respectivamente, para mulheres sem resposta patológica completa (RPC) à QTNeo, a avaliação da RPC se tornou clinicamente relevante na tomada de decisão de mais intervenções. Em nosso estudo VENUS, as participantes alocadas no braço sem cirurgia axilar (GSC), que irão receber QTNeo, não terão a avaliação da resposta patológica nas suas axilas. Portanto, a avaliação da resposta patológica será baseada na resposta da doença na mama. A segurança oncológica desta abordagem foi avaliada numa análise retrospectiva de dados de 32126 mulheres incluídas no banco nacional de dados americano: National Cancer Database (NCDB), que foram tratadas com QTNeo de 2010 a 2014 (67). Os autores avaliaram a RPC na mama e na axila separadamente e mostraram que somente 1,5% das mulheres com RPC na mama não tinham RPC na axila. Especificamente, em mulheres com axila clinicamente negativa antes da QTNeo, esta taxa foi somente 0.6% (67). Desta maneira, temos que a RPC da mama, mas não da axila em pacientes clinicamente N0 é um evento extremamente raro, nos deixando seguros quanto a incluir mulheres com axila negativa antes da QTNeo. Além disso, esses resultados dos dados do NCDB mostraram que desde que a resposta à QTNeo na mama é uma representação precisa da axila, a decisão de prescrever tratamento adjuvantes adicionais pode ser baseada somente na presença de doença residual na mama após a QTNeo.

As mulheres que foram submetidas a mastectomia não foram elegíveis para os estudos SOUND, INSEMA e BOOG 2013-08 (60-62) e esta decisão pode estar relacionada com a

época em que esses estudos foram planejados, uma vez que todos eles foram delineados antes de 2014. Desta maneira, os autores não tinham, naquela época, a vantagem do conhecimento publicado depois de 2015, sobretudo os resultados do acompanhamento a longo prazo do estudo ACOSOG Z0011 (39). Os primeiros dados do Z0011 (38) provocaram especulação de que as mulheres no grupo sem DLA tinham recebido uma dose maior de radioterapia do que aquelas no grupo que foram submetidas à DLA e, se esta suposição fosse certa, as pacientes no grupo sem cirurgia poderiam ter sido tratadas para possível doença residual na axila. Anos depois, uma revisão de dados pertinentes em relação à dose e campo de radioterapia no Z0011 mostrou não haver diferença entre os grupos (39). Considerando os resultados de seguimento do ACOSOG Z0011, em nosso estudo VENUS expandimos os critérios de inclusão para abranger as mulheres que serão submetidas à mastectomia, que poderá trazer conhecimentos adicionais em relação aos estudos SOUND, INSEMA e BOOG 2013-08 (60-62).

Outra análise que será realizada com os dados deste estudo é a verificação do uso da ultrassonografia axilar como auxiliar do exame clínico na predição de presença de doença axilar metastática. Com os resultados do estudo VENUS, poderemos inferir se este exame pode ou não auxiliar na avaliação de doença invasiva pré-operatória da axila.

Espera-se que, a partir dos resultados obtidos com o nosso estudo, seja possível encontrar novos subgrupos de mulheres que possam se beneficiar da omissão da cirurgia axilar no tratamento do câncer de mama inicial, a fim de diminuir a morbidade inerente ao procedimento, com melhora da qualidade de vida das pacientes tratadas e também a possibilidade de redução do custo relacionado a execução da cirurgia axilar. Além disso, poderemos avaliar qual o limite da abordagem mínima cirúrgica axilar em alguns subgrupos de mulheres, a depender de fatores como, por exemplo, subtipos tumorais, idade, tamanho do tumor ou tipo de cirurgia realizada na mama.

6. CONCLUSÃO

Nesta dissertação, procuramos descrever o processo de elaboração e implantação de um ensaio clínico randomizado. Como resultados objetivos, são frutos desse processo o artigo apresentado nesta dissertação e o próprio projeto do estudo em si, que está em pleno andamento nos ambulatórios e centro cirúrgico do CAISM. Há também os resultados impalpáveis, que são o crescimento acadêmico-profissional, vivenciado desde a identificação do problema, passando pela avaliação do conhecimento atualmente disponível na literatura, concepção de hipóteses e objetivos, elaboração de métodos do estudo e, finalmente mas não menos importante, a implantação de um ensaio clínico em um hospital escola. Se bem sucedido, o estudo VENUS trará inovação em relação a segurança em evitar a BLS em vários cenários clínicos de pacientes com câncer de mama em estágio inicial e até mesmo inferir um limite da abordagem cirúrgica mínima da axila. Espera-se que os nossos dados complementem os resultados dos demais estudos em andamento e, possivelmente, também fornecerá informações com relação aos subgrupos de mulheres para as quais a omissão da BLS nunca foi testada. Desta maneira, caso tenhamos sucesso em nossa empreitada, será possível determinar quais mulheres poderão se beneficiar da omissão da cirurgia axilar, mantendo a preservação da segurança oncológica desta abordagem.

7. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
3. Silva INdCJAGd. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
4. Silva INdCJAGd. Atlas On-line de Mortalidade: usos e aplicações Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2014. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-vigilancia-do-cancer-n5-edicao-especial-2014.pdf.pdf>.
5. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *Bmj.* 2012;344:e2718.
6. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
9. Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, Moller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol.* 2008;47(4):672-81.
10. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):412-9.
11. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-74.

12. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer*. 2013;119(7):1402-11.
13. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79(10):1918-22.
14. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol*. 1997;65(1):34-9.
15. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
16. Espinosa E, Gamez-Pozo A, Sanchez-Navarro I, Pinto A, Castaneda CA, Ciruelos E, et al. The present and future of gene profiling in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(1-2):41-6.
17. Orsaria P, Varvaras D, Vanni G, Pagnani G, Scaggiante J, Frusone F, et al. Nodal status assessment in breast cancer: strategies of clinical grounds and quality of life implications. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:469803.
18. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003;138(5):482-7; discussion 7-8.
19. Wojcinski S, Nuengsri S, Hillemanns P, Schmidt W, Deryal M, Ertan K, et al. Axillary dissection in primary breast cancer: variations of the surgical technique and influence on morbidity. *Cancer Manag Res*. 2012;4:121-7.
20. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(3):279-93.
21. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-66.
22. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-9.
23. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137-43.
24. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.

25. Veronesi U. The state of the preoperative diagnosis of breast cancer today. *Q J Nucl Med.* 1997;41(3):177-8.
26. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e351-62.
27. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(10):881-8.
28. Sun J, Yin J, Ning L, Liu J, Liu H, Gu L, et al. Clinicopathological characteristics of breast cancers with axillary skip metastases. *J Invest Surg.* 2012;25(1):33-6.
29. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer.* 2007;110(4):723-30.
30. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama.* 1996;276(22):1818-22.
31. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4312-21.
32. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK, Turner BC, Goltser Y, Khan I, et al. Complication rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):12-9.
33. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
34. 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.
35. 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 Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20.
36. Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, de Lara CT, Gimbergues P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1153.

37. 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):379.
38. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000;89(3):574-81.
39. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg*. 2001;136(6):688-92.
40. 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: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-32; discussion 32-3.
41. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(10):918-26.
42. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001(30):96-102.
43. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005002.
44. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
45. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-702.
46. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
47. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64.
48. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama*. 2013;310(14):1455-61.

49. Moorman AM, Bourez RL, 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(9):2904-10.
50. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size. *Radiology*. 2008;246(1):81-9.
51. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1342-8.
52. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1068-73.
53. Stavros AT. Evaluation of regional lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 834-76.
54. Luparia A, Campanino P, Cotti R, Lucarelli D, Durando M, Mariscotti G, et al. Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma. *Radiol Med*. 2010;115(2):225-37.
55. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1996;15(3):241-6.
56. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(5):1261-7.
57. Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound*. 1997;25(2):53-6.
58. Ibrahim-Zada I, Grant CS, Glazebrook KN, Boughey JC. Preoperative axillary ultrasound in breast cancer: safely avoiding frozen section of sentinel lymph nodes in breast-conserving surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;217(1):7-15; discussion -6.
59. Hieken TJ, Trull BC, Boughey JC, Jones KN, Reynolds CA, Shah SS, et al. Preoperative axillary imaging with percutaneous lymph node biopsy is valuable in the contemporary management of patients with breast cancer. *Surgery*. 2013;154(4):831-8; discussion 8-40.
60. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast*. 2012;21(5):678-81.
61. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer

(c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(2):149-57.

62. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer.* 2017;17(1):459.

63. Serquiz N, Menossi CA, Almeida NR, Baccarin G, Silva GRP, Moro L, et al. Peri-lymph nodal pathological fibrosis and axillary surgical impairment after 14g percutaneous fragment biopsy of sentinel lymph node detected with contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in early breast cancer patients. *Mastology.* 2018;28(1):5.

64. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria. 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>.

65. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.

66. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.

67. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg.* 2018;268(4):591-601.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1: Aprovação pelo comitê de ética local



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Biópsia do linfonodo sentinela versus seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico

Pesquisador: DANIELLE CRISTINA MIYAMOTO ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06805118.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.216.409

Apresentação do Projeto:

Introdução: A redução da mortalidade por câncer de mama está relacionada com a abordagem multidisciplinar, envolvendo o tratamento local através da cirurgia oncológica da mama e da axila, associada ou não à radioterapia, e o tratamento sistêmico. A dissecação linfonodal axilar (DLA) apresenta elevada acurácia na detecção dos linfonodos axilares acometidos por neoplasia, mas está relacionada a sequelas e complicações significativas de curto e longo prazo. Esta alta morbidade afeta negativamente a qualidade de vida das pacientes e, nesse contexto, foi consagrada a técnica da biópsia de linfonodo sentinela (BLS), com igual eficácia, acurácia e menor morbidade que a DLA. Atualmente, o estadiamento clínico axilar é realizado através do exame físico, mas sua baixa sensibilidade e a alta taxa de falso negativo, podem comprometer a seleção de pacientes para a BLS. Com a intenção de complementar o exame clínico na detecção do comprometimento axilar, a avaliação ultrassonográfica dos linfonodos axilares seguida pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou pela biópsia percutânea de fragmento (BPF) dos casos suspeitos tornou-se prática frequente. Seguindo na linha de redução da cirurgia axilar, associando as vantagens da ultrassonografia, levanta-se a hipótese de que seria possível evitar a BLS em mulheres com câncer de mama em estágio inicial e com axila negativa ao exame clínico e de ultrassonografia. **Objetivo:** Comparar a biópsia de linfonodo sentinela com nenhuma cirurgia axilar, como abordagem para axila, em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.216.409

ao exame clínico e ultrassonográfico. Sujeito e Métodos: Será um ensaio clínico randomizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em que mulheres com câncer de mama inicial (até 5cm), com avaliação clínica e ultrassonográfica negativa da axila, serão randomizadas para realização de seguimento clínico ou para biópsia de linfonodo sentinela como tratamento da axila. O tamanho amostral calculado foi de 386 pacientes randomizadas com seguimento, sendo 193 casos em cada grupo, com nível de significância estatística assumido de 5%. Serão utilizados qui-quadrados e testes de Fisher, para as análises univariadas, e modelos de regressão logística para análises ajustadas. Será realizada análise de sobrevida, levando em consideração a sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença à distância, sobrevida global, as quais serão comparadas entre os grupos utilizando curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer, testes de log-rank e, posteriormente, análises ajustadas através da análise de regressão de Cox.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a biópsia de linfonodo sentinela com nenhuma cirurgia axilar, como abordagem para axila, em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa ao exame clínico e ultrassonográfico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos: Risco da biópsia por agulha grossa na investigação de achados suspeitos ao exame de ultrassonografia de axila: dor ou hematoma. O risco da não realização da biópsia de linfonodo sentinela seria, em teoria, o aumento da recidiva de doença local na axila. O estudo foi elaborado para minimizar os riscos para as pacientes. Desta forma, o número de recorrências na axila será monitorado constantemente e, se o número de recorrências axilares no grupo que não foi submetido a cirurgia axilar ultrapassar em 10% o número de recorrências axilares das mulheres que fizeram a cirurgia na axila, o estudo será imediatamente interrompido. Ainda assim, é importante salientar que a recidiva na axila é tratável e curável, em mais de 90% dos casos.

Benefícios: As participantes da pesquisa terão a possibilidade de não realizar um procedimento cirúrgico na axila, o que poderia diminuir as complicações pósoperatórias como: hematoma, seroma ("acúmulo de líquido" abaixo da cicatriz), infecção de ferida operatória, deiscência ("abertura") da ferida operatória, entre outros, além de diminuir o tempo cirúrgico no tratamento do câncer de mama. Existirão benefícios coletivos como o conhecimento científico quanto aos limites do tratamento adequado para o câncer de mama e a possibilidade de futuramente oferecer apenas o seguimento clínico da axila a todas as pacientes com câncer de mama em estágio inicial.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.216.409

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado que será realizado Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM, pela aluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Danielle Cristina Miyamoto Araujo, sob a orientação do Prof. Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian. O estudo incluirá 386 participantes com câncer de mama em estágio inicial (tumor diagnosticado com até 5 cm) que serão divididas em dois grupos: (1) Grupo que será submetido à biopsia do linfonodo sentinela e (2) Grupo que será avaliado por exame clínico e ultrassonografia, sem biopsia do linfonodo sentinela. A divisão dos grupos será por sorteio e a participantes será informada em qual grupo entrará, no momento anterior à cirurgia. Os pesquisadores afirmam que o número de recorrências na axila será monitorado constantemente e, se o número de recorrências axilares no grupo que não foi submetido a cirurgia axilar ultrapassar em 10% o número de recorrências axilares das mulheres que fizeram a cirurgia na axila, o estudo será imediatamente interrompido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

1 - Corrigir erros ortográficos e de digitação no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações de adequação foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.216.409

terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1248532.pdf	10/03/2019 23:33:38		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	10/03/2019 23:30:49	DANIELLE CRISTINA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinalCEP.pdf	10/03/2019 23:30:18	DANIELLE CRISTINA MIYAMOTO	Aceito
TCLE / Termos de	TCLEmodificado.pdf	10/03/2019	DANIELLE	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.216.409

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmodificado.pdf	23:22:27	MIYAMOTO ARAUJO	Aceito
Outros	ParecerCircunstanciadoCAISM.pdf	22/01/2019 11:24:01	DANIELLE CRISTINA	Aceito
Outros	AtestadoMatricula.pdf	22/01/2019 11:18:19	DANIELLE CRISTINA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoeoparecer.pdf	08/11/2018 21:07:35	DANIELLE CRISTINA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Março de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

8.2. Anexo 2: REBEC

23/04/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



USUÁRIO SENHA

[ENTRAR](#) [Esqueceu a senha?](#) [Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[Buscar ensaios](#)
[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

RBR-8g6jbf

Biópsia do linfonodo sentinela versus seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico

Data de registro: 27 de Março de 2019 às 21:32
Last Update: 25 de Jan. de 2020 às 19:56

Tipo do estudo:
Intervenções

Título científico:

<p style="text-align: right; margin: 0;">PT-BR</p> <p>Biópsia do linfonodo sentinela versus seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico</p>	<p style="text-align: right; margin: 0;">EN</p> <p>Sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in early breast cancer clinically and ultrasonographically node-negative</p>
---	--

Identificação do ensaio

Número do UTR: U1111-1230-8272

Título público:

<p style="text-align: right; margin: 0;">PT-BR</p> <p>Biópsia gânglio sentinela versus seguimento clínico axilar no câncer de mama inicial</p>	<p style="text-align: right; margin: 0;">EN</p> <p>Sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in early breast cancer</p>
---	--

Acrônimo científico:

<p style="text-align: right; margin: 0;">PT-BR</p> <p>VENUS:</p>	<p style="text-align: right; margin: 0;">EN</p> <p>VENUS:</p>
---	--

Acrônimo público:

<p style="text-align: right; margin: 0;">PT-BR</p> <p>Estudo VENUS:</p>	<p style="text-align: right; margin: 0;">EN</p> <p>VENUS trial</p>
--	---

Identificadores secundários:

CAAE: 06805118.2.0000.5404
Órgão emissor: Plataforma Brasil

3.547.886
Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas

Patrocinadores

23/04/2020

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

Patrocinador primário: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Patrocinadores secundários:

Instituição: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Condições de saúde**Condições de saúde ou problemas:**

PT-BR
Neoplasia maligna da mama câncer de mama

EN
Breast cancer

Descritores gerais para as condições de saúde:

PT-BR
C00-D48: II - Neoplasias [tumores]

EN
C00-D48: II - Neoplasms

Descritores específicos para as condições de saúde:

PT-BR
C04.588.180: Neoplasias da Mama

ES
C04.588.180: Neoplasias de la Mama

EN
C04.588.180: Breast Neoplasms

Intervenções**Categorias das intervenções**

Procedure/surgery

Intervenções:

PT-BR
Será realizado biopsia do linfonodo sentinela no grupo controle de 400 pacientes e nenhuma cirurgia na axila no grupo de estudo ("Intervenção") de 400 pacientes

EN
It will be performed sentinel lymph node biopsy in 400 patients (control arm) and no axillar surgery in 400 patients (study arm)

Descritores para as intervenções:

PT-BR
E04.506: Procedimentos Cirúrgicos Menores

ES
E04.506: Procedimientos Quirúrgicos Menores

PT-BR
E01.370.350.850: Ultrassonografia

ES
E01.370.350.850: Ultrasonografía

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

País de recrutamento

www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-Bg6jbf/

2/5

23/04/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2019-10-07

Data prevista do último recrutamento: 2024-05-15

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
800	F	18 Y	100 Y

Critérios de inclusão:

PT-BR

Mulheres com câncer de mama invasivo; tumores até 5 cm (T1 ou T2); avaliação axilar negativa por exame físico e ultrassonografia (com ou sem biópsia por agulha grossa ou punção por agulha fina); idade superior a 18 anos; não ter diagnóstico prévio de neoplasia invasora (qualquer tipo histológico e sítio, exceto câncer de pele não-melanoma); aceitam participar do projeto através de termo de consentimento por escrito.

EN

Women with invasive breast carcinoma; tumor smaller than 5 cm (T1 or T2); negative axilla in clinical exam and ultrasound (with or without core biopsy or fine needle biopsy); older than 18 years; no previous diagnostic of invasive neoplasia (excluded skin cancer no melanoma); written informed consent.

Critérios de exclusão:

PT-BR

Desistência em participar do estudo; doença metastática confirmada por biópsia ou por imagem antes da instituição do tratamento; gestação; amamentação.

EN

Withdrawal from participating of the study; metastatic disease in biopsy or image before treatment; pregnancy; breastfeeding.

Tipo do estudo

Desenho do estudo:

PT-BR

Ensaio clínico randomizado-controlado, prospectivo, paralelo, aberto, com dois braços.

EN

Randomized controlled clinical trial, prospective, parallel, opened, with two arms.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
Nenhum	Other	Paralel	2	Abre	Randomized-controlled	NA

Desfechos

Desfechos primários:

PT-BR

O desfecho primário do estudo é comparar a sobrevida livre de doença (câncer de mama) em 5 anos entre os grupos que realizarão biópsia do linfonodo sentinela (grupo controle) e nenhum cirurgia axilar (grupo de estudo), considerando que a sobrevida do grupo estudo não será inferior ao controle.

EN

The primary endpoint of the study is to compare disease-free survival at 5 years between patients that will undergo sentinel lymph node biopsy (control arm) and no axillary surgery (study arm), considering that the survival of study arm will not be less than control arm.

23/04/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Desfechos secundários:

<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Comparar a sobrevida global em 5 anos entre os dois grupos: biópsia do linfonodo sentinela e sem cirurgia axilar</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>To compare overall survival at 5 years between two arms: sentinel lymph node biopsy and no surgery</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Comparar sobrevida livre de doença loco-regional em 5 anos entre os dois grupos: biópsia do linfonodo sentinela e sem cirurgia</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>To compare locoregional free survival at 5 years between two arms: sentinel lymph node biopsy and no surgery</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Avaliar as taxas de recidiva axilar da doença nos 2 grupos de estudo</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>To evaluate the axillary recurrence rate in 2 arms of trial</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Descrever as complicações cirúrgicas agudas (seroma, dor, hematoma) e crônicas (linfedema e alteração de mobilidade) em ambos os grupos: grupo controle e grupo de estudo</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>To describe surgical early complications (seroma, pain, hematoma) and late complications (lymph-edema and mobility dysfunction) in both groups: control arm and study arm</p>
<p style="text-align: right;">PT-BR</p> <p>Avaliar os custos da realização da biópsia do linfonodo sentinela e de sua omissão</p>	<p style="text-align: right;">EN</p> <p>To evaluate costs to perform sentinel lymph node biopsy or no</p>

Contatos**Contatos para questões públicas**

Nome completo: Giuliano Mendes Duarte

Endereço: R. Alexander Fleming, 101

Cidade: Campinas / Brazil

CEP: 13083-881

Fone: +55 19 35219305

E-mail: giulianomduarte@gmail.com

Filiação: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Contatos para questões científicas

Nome completo: Giuliano Mendes Duarte

Endereço: R. Alexander Fleming, 101

Cidade: Campinas / Brazil

CEP: 13083-881

Fone: +55 19 35219305

E-mail: giulianomduarte@gmail.com

Nome completo: Rodrigo Menezes Jales

Endereço: R. Alexander Fleming, 101

Cidade: Campinas / Brazil

CEP: 13083-881

Fone: +55 19 35219305

E-mail: rodrigoj@hotmail.com

23/04/2020

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Filiação: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose
Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Filiação: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose
Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Giuliano Mendes Duarte

Nome completo: Luis Otávio Zanatta Sarian

Endereço: R. Alexander Fleming, 101

Endereço: R. Alexander Fleming, 101

Cidade: Campinas / Brazil

Cidade: Campinas / Brazil

CEP: 13083-881

CEP: 13083-881

Fone: +55 19 35219305

Fone: +55 19 35219305

E-mail: giulianomduarte@gmail.com

E-mail: luis.sarian@gmail.com

Filiação: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose
Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Filiação: Hospital da Mulher Prof. Dr. Jose
Aristodemo Pinotti - CAISM - UNICAMP

Links adicionais:

[Download no formato ICTRP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)

 OpenTrials v1.2

8.3. Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Biópsia do linfonodo sentinela *versus* seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Danielle Cristina Miyamoto Araújo, Dr. Rodrigo Menezes Jales, Dr. Giuliano Mendes Duarte, Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian

Número do CAAE: 06805118.2.0000.5404

Você está sendo convidada a participar como voluntária de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Atualmente, o tratamento padrão para avaliação da axila em pacientes com câncer de mama em estágio inicial é a realização de biópsia de linfonodo sentinela, ou seja, é realizada uma cirurgia na axila no mesmo momento da cirurgia para a mama, em que são retirados um ou mais linfonodos (“gânglios”) axilares para avaliação de disseminação de células do câncer de mama para os linfonodos da axila.

O estudo tem por objetivo avaliar se é possível evitar essa cirurgia, uma vez que é muito raro que exista câncer disseminado para as axilas em tumores detectados ainda numa fase inicial, ou seja, com tamanho menor do que 5 cm e com avaliação dos linfonodos da axila negativa.

Assim, neste estudo, acompanharemos as mulheres que realizaram biópsia de linfonodo sentinela ou que foram poupadas da cirurgia axilar, desde que tenham câncer de mama inicial e não tenham evidência de doença nos linfonodos na avaliação por exame físico e ultrassonografia de axila.

Rubrica

Procedimentos:

Após a consulta com a equipe de Mastologia e a realização do exame de ultrassonografia de mamas e axilas no setor de Exames por Imagem da Mama – Ultrassonografia do CAISM, será verificado se você apresenta câncer de mama em estágio inicial, ou seja, tumor medindo até 5 centímetros e avaliação pelo exame físico e pela ultrassonografia da axila com linfonodos regionais negativos para acometimento pela doença.

- Caso você tenha um tumor inicial e o exame de ultrassom da axila esteja completamente normal (como explicado acima), você será convidada a participar do estudo.

- Caso o exame de ultrassom apresente suspeita de doença na axila, será necessário realizar uma biópsia (biópsia por agulha grossa, parecida com a biópsia que a senhora já realizou na mama) do linfonodo suspeito – se esta biópsia não confirmar a presença de doença, você será convidada a participar do estudo.

Participando do estudo você poderá ser sorteada a realizar o tratamento axilar, ou seja, biópsia de linfonodo sentinela, ou poderá ser sorteada para o grupo que não realizará cirurgia da axila:

Caso seja sorteada para biópsia de linfonodo sentinela, a cirurgia da axila será realizada no mesmo dia da cirurgia da mama para o tratamento do câncer de mama.

Caso seja sorteada para o grupo que não realizará cirurgia da axila, realizará apenas a cirurgia da mama, não sendo realizada cirurgia na axila.

Você será informada em qual grupo foi sorteada antes da cirurgia na consulta do ambulatório ou enfermaria.

O seu tratamento cirúrgico para a mama e os demais tratamentos para o câncer de mama, como por exemplo, a quimioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e radioterapia, serão determinados a critério médico, de forma independente do estudo. Ou seja, você será tratada como todas as outras mulheres com câncer de mama, sem prejuízo para o seu prognóstico.

Caso deseje participar do estudo, não haverá necessidade de visitas ao hospital além daquelas programadas para o seu tratamento e acompanhamento médico.

Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se tiver idade inferior a 18 anos, estar gestante ou estar em aleitamento materno ou ter o diagnóstico de outros tipos de câncer tratados previamente, exceto câncer de pele do tipo não melanoma.

Rubrica

Caso você realize a biópsia por agulha grossa devido a linfonodo com característica suspeita no exame de ultrassonografia, a biópsia será realizada no mesmo momento em que você estiver realizando o exame de ultrassonografia de axila, sob anestesia local, para evitar que você sinta dor. No local da biópsia pode ser que você apresente um pequeno hematoma e sinta algum desconforto nas próximas horas, mas que poderá ser aliviado com uso de analgésicos simples.

Caso você seja sorteada para o grupo de não cirurgia, o risco da não realização da biópsia de linfonodo sentinela seria, em teoria, o aumento da recidiva de doença local na axila. O estudo foi elaborado para minimizar os riscos para as pacientes. Desta forma, o número de recorrências na axila será monitorado constantemente e, se o número de recorrências axilares no grupo que não foi submetido a cirurgia axilar ultrapassar em 10% o número de recorrências axilares das mulheres que fizeram a cirurgia na axila, o estudo será imediatamente interrompido. Caso o estudo seja interrompido por esse motivo, as paciente do grupo que não realizaram cirurgia serão convocadas e oferecido a cirurgia da biopsia do linfonodo sentinela.

Ainda assim, é importante que você saiba que a recidiva na axila é tratável e curável, em mais de 90% dos casos.

Benefícios:

As participantes da pesquisa que estiverem no grupo de não cirurgia terão a possibilidade diminuir as complicações pós-operatórias como: hematoma, seroma (“acúmulo de líquido” abaixo da cicatriz), infecção de ferida operatória, deiscência (“abertura”) da ferida operatória, entre outros, além de diminuir o tempo cirúrgico no tratamento do câncer de mama. Tais benefícios diretos não se aplicam as participantes que estiverem no grupo de cirurgia axilar

Existirão benefícios coletivos como o conhecimento científico quanto aos limites do tratamento adequado para o câncer de mama e a possibilidade de futuramente oferecer apenas o seguimento clínico da axila a todas as pacientes com câncer de mama em estágio inicial.

Acompanhamento e assistência:

O seu acompanhamento será semelhante ao daquelas que já acompanham neste hospital por câncer de mama. Após o término do tratamento cirúrgico, será realizado acompanhamento pós-operatório inicial e após seguimento com avaliação médica e exame físico a cada 6 meses, além de mamografia anual, por um período mínimo de 24 meses e máximo de 48 meses. Após o término deste período, você manterá seu acompanhamento conforme a rotina do hospital como as outras pacientes tratadas com câncer de mama. Caso seja detectada alguma anormalidade, serão realizados exames adicionais para investigação e tratamento do quadro, a critério do médico. Você terá direito a assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

Rubrica

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Ao ser incluída na pesquisa, você está consentindo e autorizando que os pesquisadores tenham acesso a consulta dos dados do seu prontuário médico do hospital a qualquer tempo, caso seja necessário.

Ressarcimento e Indenização:

Normalmente não haverá necessidade de ressarcimento de despesas, uma vez que o estudo será feito durante a sua rotina de atendimentos para o tratamento da sua doença, mas caso haja despesas fora da rotina essas serão ressarcidas integralmente. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Danielle Cristina Miyamoto Araújo, na R. Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária, Campinas - setor de Exames por Imagem da Mama

- Ultrassonografia do CAISM, email: dradaniellemiyamoto@gmail.com ou telefone: (011) 97279 – 4243. OUTROS CONTATOS: Luís Otávio Sarian, tel (019) 35219300; Giuliano Mendes Duarte, (019) 35219305.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-

887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Rubrica

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico:

e-mail (opcional):

_____ **Data:** ____ / ____ / ____.

(Assinatura do participante ou nome e

assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ **Data:** ____ / ____ / ____

(Assinatura do pesquisador)

8.4. Anexo 4: Ficha de coleta de dados

Biópsia do linfonodo sentinela *versus* seguimento clínico axilar em mulheres com câncer de mama inicial com axila negativa aos exames clínico e ultrassonográfico

Dados do caso

Nome: _____

Número: _____

HC: _____ - _____ Idade: _____ anos

Data da Inclusão: ____/____/____

Data da cirurgia: ____/____/____

Raça: | 1 | Branca | 2 | Negra | 3 | Parda | 4 | Amarela | 5 | Outras

Peso: _____ Kg **Altura:** _____ cm

Menopausa: | 1 | Pré menopausa | 2 | Pós menopausa

Tabagismo: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Comorbidades: | 1 | Nenhuma | 2 | HAS | 3 | Diabetes | 4 | Outras

Se outras, quais: _____

Antecedente Familiar de Câncer de Mama (pais, filhos e irmãos):

| 1 | Sim | 2 | Não

Se sim, quem?

| | mãe | | pai | | irmã/irmão | | filha/o | | tia

Antecedente Familiar de Câncer de Ovário (pais, filhos e irmãos):

| 1 | Sim | 2 | Não

Se sim, quem?

| | mãe | | irmã | | filha | | tia

Data do diagnóstico do câncer de mama: _____

Tipo de biópsia:

| 1 | percutânea | 2 | cirúrgica excisional | 3 | cirúrgica incisional

| 4 | outras: _____

Tipo Histológico do Tumor: | 1 | Ductal Invasivo | 2 | Lobular Invasivo
 | 3 | Metaplásico | 4 | Mucinoso | 5 | Papilífero
 | 6 | Medular | 7 | Tubular | 8 | Outros: _____

Tamanho do tumor: _____ mm

Receptores Hormonais:

RE: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Se presente: _____ %

RP: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Se presente: _____ %

HER 2:

Imunohistoquímica: | | 0 | | 1+ | | 2+ | | 3'+

Se FISH: | | amplificado | | não amplificado | | inconclusivo

Ki 67: _____ %

Grau Histológico do Tumor: | 1 | Grau 1 | 2 | Grau 2 | 3 | Grau 3

Ultrassonografia de axila:

Data: _____

| 1 | Normal | 2 | Linfonodos Suspeitos

Se linfonodos suspeitos, qual característica suspeita?

| 1 | córtex > 3 mm

| 2 | perda de caracterização do hilo

Se linfonodos suspeitos, qual a conduta tomada?

| 1 | Realizada biópsia por agulha grossa

| 2 | Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

| 3 | Não realizada biópsia

Resultado da biópsia:

| 1 | Positivo para doença metastática

| 2 | Negativo

| 3 | inconclusivo para doença metastática

Tratamento Neoadjuvante: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Tipo: | 1 | Quimioterapia | 2 | Hormonioterapia
| 3 | Imunoterapia | 4 | Combinação

Se combinação, quais: _____

Se quimioterapia, quais drogas?

| | taxano

| | antraciclina

| | ciclofosfamida

| | platina

| | outras: _____

Se imunoterapia, quais drogas?

| | trazituzumabe

| | pertuzumabe

| | outras: _____

Se hormonioterapia, quais drogas?

| | inibidor da aromatase

| | tamoxifeno

| | outras: _____

Ultrassonografia de axila pós neoadjuvância:

Data: _____

| 1 | Normal | 2 | Linfonodos Suspeitos

Se linfonodos suspeitos, qual característica suspeita?

| 1 | córtex > 3 mm

| 2 | perda de caracterização do hilo

Se linfonodos suspeitos, qual a conduta tomada?

| 1 | Realizada biópsia por agulha grossa

| 2 | Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

| 3 | Não realizada biópsia

Resultado da biópsia:

| 1 | Positivo para doença metastática

| 2 | Negativo

| 3 | inconclusivo para doença metastática

Cirurgia Mama:

Tipo: | 1 | Cirurgia Conservadora

| 2 | Cirurgia Conservadora com oncoplástica

| 3 | Mastectomia

| 4 | Mastectomia com reconstrução

Lado: | 1 | Direito

| 2 | Esquerdo

| 3 | Bilateral

Tratamento Axilar:

| 1 | Biópsia de Linfonodo Sentinela

Técnica utilizada:

| 1 | Azul Patente

| 2 | Radiofármaco

| 3 | Ambos

Linfonodos sentinelas foram identificados?

| 1 | Sim

| 2 | Não

Se sim, quantidade de linfonodos ressecados: _____

Resultado: | 1 | Negativo

| 2 | Macrometástase

| 3 | Micrometástase

| 4 | células tumorais isoladas

Se positivo, quantos linfonodos sentinelas positivos? _____

Se positivo, qual a conduta tomada?

| 1 | Esvaziamento Axilar

| 2 | Seguimento

| 3 | Radioterapia Axila

Se Esvaziamento Axilar, quantidade de linfonodos ressecados: _____

Se Esvaziamento Axilar, quantidade de linfonodos positivos: _____

| 2 | Seguimento Clínico

Data da consulta pós-operatória: _____

Complicações pós-operatórias (eventos adversos) na axila?

| 1 | Nenhum

| 2 | Seroma

| 3 | Deiscência de ferida

| 4 | Infecção

| 5 | Dor

| 6 | Tatuagem

| | outras: _____

Radioterapia: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Data de início: _____

Data de término: _____

Qual o planejamento?

| 1 | 2D | 2 | 3D - conformacional | 3 | 3D - IMRT

Local: | | Mama ou Plastrão | | Drenagem Axilar

| | Fossa Supraclavicular | | Mamária interna

Dose: _____ Gy

Realizou boost? | 1 | Sim | 2 | Não

Se sim, dose do boost: _____ Gy

Recidiva

24 meses: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Localização: | 1 | mama | 2 | axila | 3 | distância

Se presente, em quantos meses após cirurgia: _____

Tipo de tratamento instituído para recidiva:

| 1 | Cirurgia | 2 | Sistêmico (QT ou HT)

| 3 | Radioterapia | 4 | Combinação

48 meses: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Localização: | 1 | mama | 2 | axila | 3 | distância

Se presente, em quantos meses após cirurgia: _____

Tipo de tratamento instituído para recidiva:

| 1 | Cirurgia | 2 | Sistêmico (QT ou HT)

| 3 | Radioterapia

| 4 | Combinação

Morte: | 1 | Presente | 2 | Ausente

Se presente, em quantos meses após cirurgia: _____

Causas: | 1 | Câncer de Mama | 2 | Outras | 3 | Informação não disponível