

# Lost axillary markers after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients - data from the prospective international AXSANA (EUBREAST 3) cohort study (NCT04373655)

## Perda dos marcadores axilares após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama - dados do estudo de coorte internacional prospectivo AXSANA (EUBREAST 3) (NCT04373655)

**Autor:** Steffi Hartmann

Nos últimos anos, a cirurgia axilar vem sendo progressivamente reduzida no câncer de mama, sem comprometer a segurança oncológica e acompanhando o melhor entendimento da biologia tumoral e da resposta à quimioterapia neoadjuvante. No início do século XXI, a biópsia do linfonodo sentinela axilar (SLNB) substituiu a dissecação completa dos linfonodos axilares (ALND) em pacientes com linfonodos clinicamente não suspeitos (cN0). A morbidade do braço é significativamente menor após a SLNB em comparação com a ALND. Atualmente, está sendo investigado se essa redução da cirurgia axilar também é segura em pacientes com linfonodos axilares inicialmente suspeitos, comprovados por biópsia (cN+), que passam para um estado clinicamente negativo (cN0) após quimioterapia neoadjuvante (NACT). A SLNB neste contexto tem sido associada a uma taxa de falsos negativos (FNR) superior ao limiar aceitável de 10 %, conforme demonstrado em vários estudos multicêntricos prospectivos. Se o linfonodo axilar mais suspeito, o linfonodo alvo (TLN), for marcado antes e removido após a NACT (biópsia do linfonodo alvo, TLNB), a FNR diminui para menos de 10 %. É possível obter uma redução adicional na FNR através da remoção combinada dos linfonodos sentinela e alvo (dissecação axilar direcionada, TAD). No entanto, em alguns casos, o TLN e ou o marcador axilar não podem ser removidos com sucesso durante a cirurgia. Deixar para trás um TLN envolvido pode levar a um resultado falso negativo com potencial subtratamento pós-neoadjuvante e um risco aumentado de recorrência regional. Além disso, as sementes de iodo deixadas in situ são problemáticas devido à exposição à radiação. As sementes paramagnéticas e os refletores de radar podem prejudicar a avaliação da ressonância magnética (RM) da mama devido a artefatos. Partículas residuais de carbono podem causar granulomas de corpo estranho. Até o momento, não há dados de estudos prospectivos sobre fatores de risco para perda de marcadores e os efeitos clínicos em pacientes com marcadores não detectados durante TLNB/TAD. Consequentemente, não há recomendações disponíveis sobre como proceder em pacientes com perda de marcadores axilares após NACT. A presente análise incluiu 1528 participantes do estudo AXSANA (AXillary Surgery After Neo-Adjuvant)/EUBREAST 03 (R) (NCT 04373655) nos quais um TLN foi marcado antes da NACT, um TLNB (n = 23, 1,5 %) ou TAD n = 1505, 98,5 %) foi planejado para estadiamento axilar e cuja terapia

locorregional (cirurgia ± radioterapia) foi concluída. Um dos objetivos secundários do estudo é comparar o desempenho clínico de diferentes técnicas de marcação para a TLN. Além disso, a taxa de perda de marcadores axilares (ou seja, o marcador axilar não pode ser removido de forma confiável durante a cirurgia axilar e ainda está no paciente ou sua localização não é clara) e o manejo clínico desses pacientes são registrados prospectivamente. O presente relatório teve como objetivo determinar os fatores de risco para a perda de marcadores durante a TAD/TLNB e avaliar o impacto clínico e oncológico da perda de marcadores axilares (taxas de recorrência axilar para pacientes com e sem perda de marcadores) com base nos dados da grande coorte de pacientes do AXSANA. A perda do marcador ocorreu em cerca de 5,8% dos casos. A taxa de perda de marcadores para cliques metálicos foi de 7,0 %, para carbono 3,1 %, refletores de radar 1,4 %, sementes paramagnéticas 0,6 %, sementes de iodo radioativo 0,0 %. **A análise multivariável mostrou um risco significativamente menor de perda do marcador quando foram utilizados marcadores que não cliques, se estivesse planejada uma mastectomia em vez de uma cirurgia conservadora da mama e se o local do estudo tivesse realizado anteriormente pelo menos 30 procedimentos TAD/TLNB.** Pelo contrário, o risco de perda de marcadores foi maior se não fosse alcançada uma remissão clínica completa na mama. Em 25 das 88 pacientes (28,4 %) com perda do marcador, foram realizados exames de imagem adicionais para detectar o marcador (ultrassom, tomografia computadorizada, raio-X ou mamografia. Em 6 pacientes (6,8 %), foi realizada uma cirurgia adicional para remover o marcador perdido. Isso aumenta custo, exposição a radiação, ansiedade e complexidade do tratamento. Ou seja, além do custo da própria marcação, existe um custo adicional relevante quando o processo não funciona como esperado. A proporção de pacientes submetidos a dissecação dos gânglios linfáticos axilares e radioterapia axilar não diferiu entre pacientes com e sem marcadores perdidos. Do ponto de vista oncológico, o estudo não demonstrou aumento significativo de recidiva axilar nas pacientes com perda do marcador. No entanto, esse dado deve ser interpretado com cautela, já que o tempo de seguimento ainda é curto. Sabemos que a maioria das recidivas ocorre após cerca de 3 anos e o acompanhamento médio do estudo foi inferior. Portanto, ainda não é possível afirmar com segurança que essa estratégia impacta desfechos oncológicos no longo prazo. Aqui entra um ponto muito relevante para a prática: essa técnica não é amplamente disponível. A marcação do linfonodo exige estrutura, materiais específicos e, principalmente, profissionais experientes. Em muitos serviços, especialmente centros menores, isso não é viável. Ou seja, estamos discutindo uma estratégia que, apesar de promissora, ainda é pouco acessível fora de centros especializados. Sabemos que essa técnica melhora a acurácia do estadiamento, mas ainda não demonstrou claramente benefício em desfechos clínicos mais importantes, como recorrência ou sobrevida. E, na prática, talvez seja justamente isso que deveria guiar sua incorporação mais ampla. Quando (e se) houver evidência sólida de benefício oncológico, aí sim faria sentido discutir sua adoção rotineira — sempre considerando disponibilidade e custo. Outro dado importante é que, mesmo na ausência do marcador, a maioria das pacientes ainda teve linfonodos sentinela identificados, e a realização de ALND por dúvida não trouxe benefício adicional

evidente. Isso sugere que a perda do marcador, isoladamente, não deve ser indicação automática de cirurgia mais agressiva, mas sim motivo para uma avaliação individualizada. **CONCLUSÃO** A perda do marcador após TLNB/TAD é incomum e significativamente influenciada pela técnica de marcação utilizada. Embora pareça ter pouco impacto no resultado oncológico, tais eventos adversos podem causar incertezas clínicas, desvantagens específicas do tipo de marcador a longo prazo e procedimentos diagnósticos e invasivos adicionais. Cirurgias adicionais para remoção do marcador não devem ser realizadas rotineiramente. Em vez disso, parece ser necessária uma discussão interdisciplinar aprofundada para avaliar a confiabilidade do estadiamento axilar. A taxa de detecção e remoção é um desfecho importante para comparar diferentes marcadores para TLNB/TAD.

## REFERÊNCIA:

Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Berger T, Ditsch N, Stickeler E, de Boniface J, Gentilini OD, Schroth J, Karadeniz Cakmak G, Rubio IT, Gasparri ML, Kontos M, Bonci EA, Niinikoski L, Murawa D, Kadayaprath G, Pinto D, Peintinger F, Schlichting E, Dostalek L, Nina H, Valiyeva H, Vanhoeij M, Perhavec A, Zippel D, Rebaza LP, Thongvitokomarn S, Fröhlich S, Ruf F, Rief A, Wihlfahrt K, Basali T, Thill M, Lux MP, Loibl S, Kolberg HC, Blohmer JU, Hahn M, Gurleyik MG, Porpiglia M, Gunay S, Zetterlund L, Kuehn T; AXSANA Study Group. Lost axillary markers after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients - data from the prospective international AXSANA (EUBREAST 3) cohort study (NCT04373655). *Eur J Surg Oncol.* 2025 Sep;51(9):110253. doi: 10.1016/j.ejso.2025.110253. Epub 2025 Jun 25. PMID: 40587927.



## AUTOR:

**Dr. Rodrigo de Jesus Lenharte**

1º Tesoureiro da Sociedade Brasileira de Mastologia regional de Santa Catarina (triênio 2026 – 2028)