



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

IDAM DE OLIVEIRA JUNIOR

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES PORTADORAS DE
TUMORES DE MAMA T3 E T4. ANÁLISE EM HOSPITAL TERCIÁRIO
ONCOLÓGICO E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientador: René Aloísio da Costa Vieira

Botucatu

2019

IDAM DE OLIVEIRA JUNIOR

PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES PORTADORAS DE TUMORES DE MAMA T3 E T4. ANÁLISE EM HOSPITAL TERCIÁRIO ONCOLÓGICO E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do Título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientador: René Aloísio da Costa Vieira

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Oliveira Junior, Idam de.

Pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes portadoras de tumores de mama T3 e T4 : Análise em hospital terciário oncológico e revisão sistemática da literatura / Idam de Oliveira Junior. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: René Aloísio da Costa Vieira
Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Gânglios linfáticos. 3. Metástase. 4. Biópsia.

Palavras-chave: Biópsia do linfonodo sentinela;
Estadiamento neoplásico; Linfadectomia; Metástase linfática; Neoplasia mamária.

Àquela cuja fé foi maior que o câncer de mama;
a você, Vó Nilza, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Reconhecer e ser grato aos que fazem parte da nossa caminhada nos torna seres humanos mais dignos.

Meu agradecimento inicial a Deus, pela minha vida, por me guiar pelo caminho do bem, por ser presença constante em minha trajetória e mostrar-me, em cada vitória, que sou capaz de superar desafios.

Aos meus pais, Idam e Mara que, por vezes, abdicaram de seus sonhos para que eu pudesse alcançar os meus. Obrigado pelo apoio incondicional e por se fazerem presentes, mesmo na distância.

Às minhas irmãs, Danúbia e Danielle, que me incentivam, sonham e realizam-se comigo, sendo companheiras em todos os momentos.

Ao meu sobrinho e afilhado Miguel, que alegra os meus dias a cada vídeo-ligação no final de tarde.

À Jaque, meu amor, que compreendeu minhas ausências, sendo amparo e sustento durante o fim desta jornada, com sabedoria para ouvir e falar em cada circunstância.

Ao meu orientador Dr. René, presente em todo o desenvolvimento deste projeto, sempre disponível e disposto a ajudar, cujo apoio e incentivo para o meu crescimento profissional foram essenciais. Obrigado por ser corretivo, sem nunca desmotivar.

Em memória do Dr. Gilberto Uemura, minha porta de entrada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia de Botucatu.

Ao Dr. Jorge Nahás Neto, orientador inicial deste projeto, que depositou confiança e incentivou o meu crescimento como pesquisador.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente às professoras Débora Damasceno e Eliana Petri Nahás que, através de ensinamentos e orientações, contribuíram ativa ou passivamente neste projeto.

À Solange Sako, que se dispôs, pacientemente, a atender e auxiliar em todas as dúvidas e necessidades, junto à secretaria da pós-graduação.

Meu agradecimento à Marluce, bibliotecária da UNESP – Botucatu, que me auxiliou nas estratégias de pesquisa, bem como na busca em bases de dados.

Agradeço à médica nuclear Ana Cristina Cherem, por ser uma das idealizadoras deste projeto.

Ao Dr. Edmundo Mauad, diretor técnico do Hospital de Câncer de Barretos, um grande incentivador do meu crescimento profissional, como médico e pesquisador.

Aos colegas do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos, Dr. Antônio Bailão, Dr. Gustavo Zucca e Dr. Rodrigo Michelli, pela contribuição na minha formação como Mastologista e pela parceria ao longo destes anos.

Aos colegas do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos, Dr. Bruno Fonseca, Dr. Carlos Eduardo Goulart, Dr. Júlio Possati, Dr. Márcio Antoniazzi e Dr. Raphael Jr., pela acolhida que se transformou em amizade.

Ao Núcleo de Apoio ao Pesquisador (NAP) do Hospital de Câncer de Barretos, pelo auxílio na confecção do banco de dados.

Ao Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB) do Hospital de Câncer de Barretos, na pessoa do Marcos Alves de Lima, pela orientação estatística.

Agradeço aos professores João Bosco Ramos Borges, Heloísa Maria de Luca Vespoli e Sônia Marta Moriguchi, que contribuíram com a melhoria deste projeto, na banca de qualificação e de defesa.

Agradeço também ao Dr. Vinícius Duval, pela cordialidade e prontidão na revisão histopatológica.

De forma alguma poderia deixar de mencionar duas pessoas às quais sempre serei grato, Dr. Raphael Haikel e Dra. Anapaula Watanabe. Aqueles que considero como meus pais no Hospital de Câncer de Barretos. Obrigado pela confiança em mim depositada e por sempre serem auxílio nas horas necessárias.

Àquelas que foram a base deste projeto e, embora não saibam da importância, são contribuintes para o avanço científico. Agradeço a todas as mulheres tratadas de câncer de mama no Hospital de Câncer de Barretos, principalmente as incluídas neste trabalho. Vocês são a nossa força em busca do constante avanço do tratamento desta doença.

“Não existe caminho fácil, não existe fim no que buscamos...”
(Barão de Passos)

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Linfonodo sentinela para o câncer de mama	16
1.2. Indicações do linfonodo sentinela no câncer de mama	18
1.3. Linfonodo sentinela em tumores maiores que 3 cm	22
2. PUBLICAÇÃO	25
2.1. Artigo original	25
3. CONCLUSÃO	45
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
Anexo 1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	51
Apêndice 1. Ficha de coleta de dados	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOSOG. American College of Surgeons Oncology Group

ACS. American Cancer Society

AJCC. American Joint Committee on Cancer

BLS. biópsia do linfonodo sentinela

CDIS. carcinoma ductal in situ

CEP. Comitê de Ética em Pesquisa

EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer

H&E. Hematoxilina e Eosina

HR. taxa de risco

IBCSG. International Breast Cancer Study Group

IC. intervalo de confiança

IHQ. imunoistoquímica

HCB. Hospital de Câncer de Barretos

LA. linfadenectomia axilar

LS. linfonodo sentinela

MMG. mamografia

NSABP. National Surgical Adjuvant Breast Project

PAAF. punção aspirativa por agulha fina

QTN. quimioterapia neoadjuvante

SG. sobrevivida global

SOUND. Sentinel Node versus Observation after axillary Ultra-Sound Trial

TNM. T - tamanho e extensão do tumor local; N - comprometimento de linfonodos regionais; M - metástases à distância

US. ultrassonografia

VS. versus

RESUMO

Introdução: O câncer de mama representa o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. A presença e a extensão do envolvimento linfonodal axilar é um importante fator prognóstico, com grande impacto na decisão terapêutica. Por outro lado, a linfadenectomia axilar (LA) associa-se a considerável morbidade. Neste sentido, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) constitui modalidade atualmente aceita para uso em tumores T1 e T2, associados a axila negativa. Fato é que pacientes com tumores T3 e T4 e axila negativa são, muitas vezes, submetidas a LA de maneira desnecessária, visto o limitado número de pacientes em séries publicadas. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a negatividade e segurança da BLS em tumores T3 e T4, associados à axila clinicamente negativa, baseada em série de casos institucionais e revisão sistemática da literatura.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, observacional de pacientes tratadas de câncer de mama no ambulatório de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos (HCB), Fundação Pio XII, nos anos de 2008 a 2015, realizado em pacientes portadoras de tumores T3/T4 e axila clinicamente N0 submetidas a BLS. Realizou-se, também, revisão sistemática da literatura em 5 bases. Utilizou-se a metodologia PICO, considerando P = breast cancer, I = lymph node sentinela, C = T3 and T4 tumors e O = axillary preservation. Para avaliação dos artigos, foi utilizada a metodologia PRISMA.

Resultados: Foram analisadas 73 pacientes; destas, 9 eram cT3 (clínico) e, após a cirurgia, tornaram-se pT2 (patológico), 47 pacientes pT3 e 17 pacientes cT4b. O linfonodo sentinela (LS) foi identificado em todos os casos e, de forma geral, foi negativo para macrometástase em 60,3% dos casos T3/T4b. Com tempo médio seguimento de 45 meses (17,5 a 98,8 meses), a recidiva local (mama/plastraço) ocorreu em 4,1% e recidiva locoregional também em 4,1%, sendo que destas nenhuma foi em axila ipsilateral ao tratamento. Na revisão sistemática, foram encontrados 504 artigos, cuja seleção resultou em 33 artigos lidos na íntegra e somente 7 apresentavam dados sobre o assunto. A taxa de linfonodo sentinela negativo foi de 28,8% (94/327) em tumores T3, 54,2% (13/24) em tumores T4b e 43,8% (7/16) no trabalho que considerou T3 e T4b de forma agrupada. Agrupando-se os dados da revisão sistemática com a série em estudo, a taxa de negatividade do LS foi de 32,1% (120/374) em tumores T3 e 61,0% (25/41) nos tumores T4b.

Conclusão: A realização da BLS em tumores T3/T4b é factível por apresentar alta taxa de negatividade, além de ser segura do ponto de vista oncológico, por não se associar com recidiva axilar ipsilateral ao tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama; biópsia do linfonodo sentinela; linfadenectomia; metástase linfonodal; estadio tumoral.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer represents the most common type of cancer among women in the world. The presence and extent of axillary lymph node involvement represents an important prognostic factor, with an impact on therapy. On the other hand, axillary lymph node dissection (ALND) is associated with considerable morbidity. In this sense, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is currently accepted modality for tumors T1 and T2 with negative axilla (N0). The fact is that many patients with T3-T4 tumors with negative axilla, are often submitted to unnecessarily ALND. There are limited number of patients in published series and selected cases may have axillary preservation. Thus, the objective of this study is to evaluate the negativity and safety of SLNB in T3 and T4 tumors, associated to the clinically N0, based on a series of institutional cases and a systematic review of the literature.

Materials and Methods: A retrospective, observational study of patients treated for breast cancer at a tertiary cancer center between 2008 and 2015, with T3 / T4 tumors and N0 who underwent SLNB. A systematic review of literature was also carried out in 5 bases through the PICO methodology, considering: P = breast cancer; I = sentinel lymph node; C = T3 and T4 tumors and O = axillary preservation.

Results: We analyzed 73 patients, 9 of whom were cT3 and after surgery they became pT2, 47 pT3 patients and 17 T4b patients. SLNB was identified in all cases and was negative for macrometastasis in 60.3% of the patients. With a mean follow-up time of 45 months, no homolateral axillary local recurrence was observed. In the systematic review, 504 articles were found, of which 33 were read in full, and only 7 presented data for analysis. Grouping these studies with the present series, in relation to the absence of lymph node involvement and micrometastasis, is observed in 374 T3 patients, the rate of N0 was 32.1%; b) 41 patients T4b, the rate was 61.0%; c) 431 patients grouping the whole series (T3 and T4), the rate was 32.5%.

Conclusions: The performance of SLNB in T3 / T4b tumors is feasible. About one third do not have axillary metastasis. It is a safe procedure from the oncological point of view, as it has not been associated with ipsilateral axillary relapse.

Key-Words: Breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; lymphadenectomy; lymphatic metastasis; neoplasm staging

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública mundial, acometendo 2.1 milhões de casos novos ao ano.^(1, 2) Nos Estados Unidos, estima-se 226.860 casos novos, com mortalidade decrescente⁽³⁾, fato oposto ao que ocorre no Brasil, onde observa-se aproximadamente 60 mil casos novos ao ano, com mortalidade crescente.⁽⁴⁾ Anualmente, 520 mil mortes são atribuídas ao câncer de mama em todo o globo, cerca de 60% destas mortes ocorrem em países em desenvolvimento, configurando a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres de regiões subdesenvolvidas.⁽¹⁾

O prognóstico da paciente com câncer da mama depende de vários fatores: idade no momento do diagnóstico, características do tumor, classificação histológica, positividade de receptores hormonais e presença de metástases nos linfonodos axilares. No entanto, dentre todos, a presença e a extensão do envolvimento linfonodal axilar representa um importante fator de prognóstico, com grande impacto na nova decisão terapêutica. A presença de metástases no sistema linfático axilar diminui a taxa de sobrevivência de cinco anos, com cerca de 28-40%.⁽⁵⁾

O conceito do câncer da mama como um tumor localizado, que se espalha de forma sequencial (distribuição centrífuga) para os linfonodos regionais e com propensão a recorrer, foi detalhado por Henri Francois Le Dran (1685-1773). William Stewart Halsted (1852-1922) descreveu a técnica consolidada e refinada para ressecção em bloco do tecido mamário junto com a pele sobrejacente, músculo peitoral e linfonodos axilares. O cirurgião Inglês David Patey (1899-1977), baseado nos estudos da anatomia linfática produzidos por JH Gray (University College London), observou que era improvável o músculo peitoral maior ser envolvido na propagação carcinomatosa e concebeu o que hoje é chamado de mastectomia radical modificada a Patey. Descrito mais tarde pelo cirurgião John Madden (1912-1999) como uma operação "igualmente satisfatória" para a mastectomia radical standard, a mastectomia radical modificada a Madden incluiu mastectomia total com esvaziamento axilar e preservação dos músculos peitorais.⁽⁶⁾

Posteriormente, ensaios clínicos vieram a modificar o tratamento do câncer de mama, realizados por Bernard Fisher de Pittsburgh, Umberto Veronesi e Gianni Bonadonna, ambos de Milão. Em 1957, Bernard Fisher foi convidado para

estudar a criação do *Surgical Adjuvant Chemotherapy Breast Project*, que originou o *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) em 1971, iniciou o protocolo B-04 do NSABP, cuja conclusão foi de que a sobrevida livre de doença e a sobrevida global são muito semelhantes entre mastectomia radical, mastectomia simples seguida de radioterapia e mastectomia simples, abalando os fundamentos da cirurgia radical.⁽⁷⁾

Fisher, através do NSABP – B06, randomizou mulheres com câncer de mama para realizar mastectomia total, lumpectomia isolada ou lumpectomia seguida de radioterapia mamária. Após 25 anos de seguimento, não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos em relação à sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença à distância ou sobrevida global.⁽⁸⁾ Em Milão, entre 1973 e 1980, Umberto Veronesi comparava os resultados da quadrantectomia seguida de radioterapia com a mastectomia de Halsted em tumores até dois centímetros e, mais uma vez, os resultados eram sobreponíveis.⁽⁹⁾

A abordagem cirúrgica linfonodal no câncer de mama ocorre devido ao risco de metástase para os linfonodos axilares, mamários internos, supra e infraclaviculares, uma vez que recebem o conteúdo proveniente da drenagem linfática mamária. Os linfonodos axilares são os mais acometidos pelas células tumorais, pois recebem mais 95% da drenagem linfática da mama e, geralmente, são os únicos linfonodos abordados cirurgicamente. Quanto maior o tamanho do tumor, maior é a chance de acometimento dos linfonodos regionais.^(10, 11)

Pela definição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), empregando-se o sistema de estadiamento TNM (que considera o tamanho e extensão do tumor local (T), comprometimento de linfonodos regionais (N) e metástases à distância (M)), uma axila clinicamente não suspeita de acometimento metastático é considerada N0. Em contrapartida, a presença de linfonodo axilar aumentado em tamanho e móvel, ao exame clínico, faz com que esta axila seja classificada como N1, enquanto um conglomerado axilar é classificado como N2. Classifica-se como N3 a presença de linfonodos suspeitos para neoplasia em cadeia mamária interna e axila ou em regiões infraclavicular ou supraclavicular, sempre ipsilateral ao tumor.⁽¹²⁾ Sabe-se que há uma variação entre observadores, com sensibilidade geral do exame físico para determinação de comprometimento linfonodal oscilando entre 32% e 68%.^(13, 14)

A dissecação axilar pode ocasionar algumas complicações, como a lesão de nervos que passam pela região axilar, especialmente o intercostobraquial e o torácico longo. Outra complicação considerada grave e perturbadora é o linfedema do membro superior e o risco para seu surgimento aumenta quando há irradiação axilar.⁽¹⁰⁾ O linfedema é uma condição adversa e crônica que afeta um número considerável de pacientes tratadas de câncer de mama. Sua incidência varia de menos que 5%, em casos de biópsia do linfonodo sentinela (BLS), para mais de 60%, quando o tratamento inclui a linfadenectomia axilar (LA).⁽¹⁵⁾ É uma condição incapacitante e incurável, que continua representando uma das principais sequelas do tratamento do câncer de mama. Associam-se problemas físicos, como limitação de movimento do membro superior acometido de modo a impedir a realização de funções básicas como pentear o cabelo, e problemas sociais ou psicológicos, como alteração da imagem corporal, vergonha, baixa autoestima, causando sentimento de incapacidade.⁽¹⁰⁾ Pode apresentar como sintomas: aumento de volume no membro, alteração das propriedades mecânicas da pele, alterações sensitivas, predisposição à infecções sistêmicas e locais, desenvolvimento de doenças malignas secundárias, rigidez e diminuição na amplitude de movimento do membro acometido.⁽¹⁶⁾

Por muitos anos, todas as pacientes portadoras de câncer de mama eram, de forma sistemática, submetidas a LA, mesmo na ausência de axila suspeita ao exame clínico, procedimento antes fundamentado no conceito de distribuição centrífuga do câncer de mama. Desta maneira, grande morbidade era gerada em pacientes, apesar de ausência de doença metastática axilar.⁽¹⁷⁾

No protocolo B-04 do NSABP, mulheres com axila N0 foram randomizadas em três grupos: tratamento convencional (mastectomia radical), mastectomia simples e mastectomia seguida de radioterapia axilar. Em sua última análise, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram equivalentes nos três grupos estudados. Ponto chave neste estudo prospectivo é o fato de que, no grupo controle (tratamento cirúrgico axilar radical), houve cerca de 40% de acometimento linfonodal na avaliação patológica; esperava-se, então, uma recidiva regional próxima a este valor no grupo não submetido a nenhum tratamento axilar, o que não foi confirmado, uma vez que o valor encontrado foi de 18,6%, levando ao questionamento sobre o real impacto da abordagem axilar.⁽⁷⁾

1.1. Linfonodo sentinela para o câncer de mama

Ramón Cabanas, em 1977, publicou a técnica da utilização de um corante no câncer de pênis, observando que, quando injetado no dorso do pênis, opacificava uma cadeia limitada de linfonodos, localizada superficialmente na região inguinal. Isto representou a primeira evidência de um centro primário específico de drenagem linfática que, naquela época, foi chamado de linfonodo sentinela (LS).^(18, 19)

A necessidade de um estudo acurado da axila no câncer de mama e a busca constante de redução da morbidade nas cirurgias mamárias radicais levou ao surgimento do novo método para o estadiamento da axila, que visa primordialmente a identificação do primeiro linfonodo dentro da drenagem linfática do tumor primário na mama. Dentro desse conceito, após a identificação e ressecção do LS, se o exame histopatológico revelar que o mesmo não está comprometido por metástase, pode-se assumir que existe pouca possibilidade de acometimento linfonodal por metástases. Entretanto, a presença de metástase no LS pode ser um bom indicador da necessidade do esvaziamento axilar devido ao comprometimento neoplásico.⁽¹⁸⁾

O LS é o primeiro a receber a drenagem linfática da área tumoral, decorrente da progressão ordenada de células pelo sistema linfático. Nos últimos anos, a realização da BLS tem se revelado alternativa segura à dissecação axilar, com elevada acurácia para predizer o comprometimento linfonodal e baixa incidência de sequelas.⁽²⁰⁾ Em um estudo piloto, no ano de 1993, Krag descreveu a utilização de radiofármaco como traçador do LS e observou que a radiolocalização e ressecção seletiva do LS era possível em pacientes com câncer de mama, além de que o LS poderia prever corretamente o status da axilar remanescente.⁽²¹⁾

No ano de 1994, Giuliano *et al.* publicaram a técnica da BLS com injeção de corante azul no parênquima mamário e no interior do tumor, demonstrando que a BLS era capaz de predizer com acurácia o status axilar.⁽²²⁾ Já em 1997, Umberto Veronesi publicou um estudo randomizado comparando LA versus BLS, utilizando radiofármaco com Tecnécio-99m, evidenciando que em 97,5% dos casos o LS pôde predizer o status axilar.⁽²³⁾

Um dos primeiros ensaios clínicos randomizados que avaliou o uso da BLS foi relatado por Veronesi em 2003. Foram recrutadas 516 pacientes com câncer de mama e tumores menores de dois centímetros selecionadas para receber BLS seguida LA ou BLS seguida de um LA somente se o LS estivesse comprometido por

metástases. A taxa de identificação do LS foi de 98,5% com sensibilidade de 91,2%. A análise após 10 anos de seguimento demonstrou ausência de diferença entre os grupos para recidiva axilar local (0% no grupo de BLS *versus* 2% no LA) e para sobrevida livre de doença (89,9% *versus* 88,8%).^(24, 25)

De acordo com o estudo NSABP B-32, um ensaio clínico fase III que comparou BLS seguida de LA *versus* LA somente se LS positivo, a taxa de falso negativo para o LS pode chegar até 9,8%, e essa taxa é maior quando somente um linfonodo é ressecado. Nesse mesmo estudo, a taxa de identificação do LS atingiu aproximadamente 97%, sendo utilizada a associação entre corante azul e radiofármaco (método combinado) para a identificação.⁽²⁶⁾ Mesmo atingindo cerca de 10% de falso negativo, a taxa de recorrência axilar após BLS negativa para metástase foi extremamente baixa em uma média de 21 meses de seguimento (taxa de recorrência regional de 0,4% no braço LA e 0,7% no braço BLS e sobrevida livre de doença de cerca de 82% após oito anos em ambos os grupos).⁽²⁷⁾

Em outra avaliação de Veronesi *et al.*, que envolveu 3548 pacientes com LS negativo não submetidas à LA em um seguimento médio de 48 meses, encontrou-se apenas 0,9% de recidiva axilar e, em cinco anos, a sobrevida global foi de 98%.⁽²⁸⁾

O estudo ACOSOG Z1071, que avaliou a BLS após tratamento neoadjuvante, mostrou que a taxa de identificação do LS foi de 92,5 % e que o valor falso negativo foi significativamente mais baixo quando utilizada técnica combinada (10,8%) em relação ao mapeamento através de agente único (20,3%). Outro fator que contribuiu para redução de falsos negativos é a dissecação de três ou mais LS.⁽²⁹⁾

Nas pacientes submetidas à BLS, quando o LS mostrou-se positivo, 38% a 67% apresentaram ausência de metástase nos demais linfonodos. Esse dado levantou a questão sobre o verdadeiro benefício da dissecação ampla de linfonodos quando o sentinela apresenta-se comprometido.⁽³⁰⁾ Por outro lado, aproximadamente 40% das pacientes com um LS positivo irão apresentar doença residual na axila. Devido à maioria dos pacientes com metástases no LS não possuir linfonodos positivos adicionais na LA, vários nomogramas foram desenvolvidos em um esforço para poupar as mulheres de uma cirurgia que é potencialmente mórbida. A identificação de novos marcadores prognósticos, a melhor compreensão do comportamento tumoral e o avanço tecnológico na área da imagem guardam grande

potencial para modificar a conduta axilar no futuro, selecionando pacientes candidatas a intervenção menos agressiva.⁽³¹⁾

Após a descrição do LS, feita por Cabañas em câncer de pênis, muito se evoluiu na cirurgia axilar no câncer de mama. Uma metanálise de 69 ensaios avaliando a BLS com 8059 pacientes estudados apresentou uma taxa de falsos negativos de 7,3% para o LS, enquanto a recorrência axilar foi menor que 1%. O advento da BLS tornou, progressivamente, a abordagem cirúrgica axilar menos extensa, com a dissecação dos linfonodos axilares confinada a um grupo cada vez menor de pacientes.⁽³²⁾

1.2. Indicações do linfonodo sentinela no câncer de mama

A indicação clássica para realização da BLS é o câncer de mama em estágio inicial (T1-T2), com axila clínica ou radiológica negativa (N0). Esta é uma atitude clínica de rotina, estabelecida pelas diretrizes terapêuticas publicadas pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica, em 2005. Se o resultado da BLS não evidencia a presença de células tumorais, a intervenção cirúrgica não será completada com a LA. Esta indicação é confirmada por diversos estudos clínicos randomizados publicados durante os últimos anos e que tenham prospectivamente investigado se linfadenectomia axilar pode ser evitada na ausência de células tumorais no linfonodo sentinela. Todas essas publicações avaliaram os resultados sobre o risco de recorrência, a taxa de detecção do linfonodo sentinela, eventos adversos e taxa de sobrevivência geral. Nenhum dos estudos evidenciou diferenças significativas entre a taxa de mortalidade registrada pelos dois tipos de abordagem cirúrgica.⁽⁵⁾ Outra indicação clássica para realização da BLS é em casos de carcinoma ductal in situ (CDIS), quando a área de CDIS tem mais de cinco centímetros ou quando a conduta cirúrgica será a mastectomia.⁽⁵⁾

Pela 8ª edição do estadiamento TNM (AJCC), o tamanho clínico de um tumor é determinado através dos achados clínicos, incluindo exame físico e exames de imagem (mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética). Tumores com tamanho menor ou igual a dois centímetros são classificados como T1, aqueles maiores que dois centímetros e menores ou iguais a cinco centímetros são classificados como T2, os maiores que cinco centímetros são classificados como T3. Já aqueles com acometimento de parede torácica ou pele são classificados como

T4.⁽¹²⁾ O acometimento cutâneo pelo câncer de mama categorizado como T4b é definido pela presença clínica de ulceração e/ou nódulos satélites ipsilaterais e/ou edema da pele (*peau d'orange*), desde que não se enquadre nos critérios de carcinoma inflamatório. Este, por sua vez, é uma entidade clínico-patológica caracterizada por eritema e *peau d'orange*, envolvendo aproximadamente um terço ou mais da pele da mama, de rápida evolução, classificado com T4d.⁽³³⁾

Para avaliação do tamanho tumoral por imagem, as técnicas não conseguem distinguir o componente invasivo do não invasivo, podendo super ou subestimar uma lesão. Há variados conflitos sobre a mensuração realizada pela mamografia (MMG) e sua relação com super ou subestimação tumoral, limitando a acurácia do método para definição do tamanho tumoral. Além disso, a própria compressão da mama pode levar à deformações do parênquima, de modo a interferir na formação da imagem, tornando-se um viés para avaliação do tamanho tumoral. A ultrassonografia (US), por sua vez, também se relaciona com subestimação tumoral, principalmente quando os tumores são verticais, em virtude da formação de sombra acústica posterior, que dificulta a medição do eixo mais longo. As espiculações dos tumores podem não ser completamente visíveis, levando a uma medida curta em comparação com a patologia. Ainda, lesões como a microcalcificação não poderiam ser absolutamente visíveis através da ecografia.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Para avaliação axilar, a US adicionou melhor sensibilidade, sendo considerados achados suspeitos a presença de espessamento cortical e a perda do halo interno, condições estas que, muitas vezes, levam à realização da punção aspirativa ou biópsia axilar.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Entretanto, não há ponto de corte definido para alteração morfológica ou para espessamento linfonodal cortical e, muitas pacientes submetidas a punção ou biópsia por agulha grossa, não terão comprometimento axilar.^(40, 41)

Recente metanálise sobre associação entre US e predição do estado axilar no câncer de mama mostrou uma sensibilidade de 50% do exame (IC 95% = 43-57) e taxa de falsos negativos de 25% (IC de 95% = 24-27) (42). Os autores concluíram que a US pré-operatória possui importante papel no estadiamento axilar, permitindo identificar no pré-operatório cerca de 50% das mulheres com o envolvimento.⁽⁴²⁾ A avaliação ecográfica axilar vem progressivamente acompanhando a tentativa de tratamentos cirúrgicos menos mórbitos, como demonstrado no estudo

"*Sentinel Node versus Observationa fteraxillary Ultra-Sound (SOUND)*", em desenvolvimento pelo Instituto Europeu de Oncologia. Neste estudo clínico, as pacientes em estádios iniciais com axilas clinicamente e ecograficamente negativas estão sendo randomizadas para a não realização da BLS.⁽⁴³⁾

A realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do linfonodo axilar é uma técnica já bem estabelecida, com bom diagnóstico e acurácia. A sensibilidade do método oscila entre 65–99% e a especificidade entre 80–100%. Contudo, a core biopsy do linfonodo axilar suspeito guiada por US apresenta maior sensibilidade quando comparada a PAAF (75% versus 82%), o que faz do método a preferência de grande parte dos radiologistas.^(44, 45)

Koizumi *et al.*, mostraram que em 4,6% dos pacientes com tumores T0 (CDIS), 16,0% dos pacientes com T1a-T1b, 32,8% dos pacientes com tumores T1c, 40,8% dos pacientes com T2 e 75,0% dos pacientes com T3 apresentavam metástase linfática axilar.⁽⁴⁶⁾

Com isso, a aplicação da BLS no câncer de mama tem alterado a abordagem cirúrgica para a avaliação da axila. Enquanto a BLS tem-se mostrado uma forma mais precisa e menos mórbida para estadiamento axilar em pacientes com tumores T1 e T2, em pacientes com câncer de mama T3 e T4 é controversa. Os primeiros estudos de BLS nesses pacientes (T3 e T4) demonstraram elevada taxa de falsos negativos (8%-18%). No entanto, outros investigadores demonstraram que a eficácia da BLS em grandes tumores correlaciona-se mais a experiência do cirurgião do que o tamanho do tumor.^(47, 48)

A avaliação do LS ganhou maior acurácia histopatológica através da adição da imunohistoquímica (IHQ), melhorando o estadiamento em 10 a 15% das pacientes consideradas negativas para linfonodos pela avaliação da Hematoxilina e Eosina (H & E). O aprimoramento da avaliação patológica associada ao avanço na cirurgia axilar através da BLS resultou na identificação de depósitos cada vez menores de doença metastática linfonodal. A AJCC passou a incluir três categorias de metástases nodais: (1) células tumorais isoladas (nenhum cluster maior que <0,2 mm, pN0); (2) micrometástases (0,2-2 mm, pN1mi); e (3) macrometástases (> 2 mm).⁽⁴⁹⁾ Inicialmente, pacientes submetidas à BLS, cujo anatomopatológico evidenciava a presença de micrometástase, eram submetidas à linfadenectomia axilar; no entanto, estudos posteriores não demonstraram vantagem nesta conduta, sendo atualmente a informação mais prognóstica, sem impacto na terapêutica.

Contudo, o significado clínico desses depósitos metastáticos muito pequenos é incerto.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

Dados do trial IBCSG 23-01, um estudo prospectivo, fase III, de não inferioridade, em que foram comparadas a dissecação axilar em relação à não dissecação axilar na presença de micrometástase, não demonstrou diferença de sobrevida livre de doença entre os dois grupos analisados. Entretanto, no referido trial, os tumores apresentavam tamanho menor que cinco centímetros (92% com tumores menores que três centímetros).⁽⁵³⁾

O tratamento oncológico mamário está passando pela fase de descalonamento, ou seja, há uma busca por uma terapia efetiva com menor morbidade. Nesse contexto, os estudos clínicos ACOZOG Z0011 e AMAROS quebram o paradigma em relação à presença de LS comprometido e a necessidade de realização da linfadenectomia axilar ao mostrar que, nem sempre, a LA se faz necessária no comprometimento para neoplasia. Ainda, comprovaram igual sobrevida global e sobrevida livre de doença nos grupos que tinham LS comprometido ao realizar LA naquelas que tinham LS positivo e não realizar LA em tumores T1 e T2. Nesses estudos, deve-se levar em consideração o tamanho médio dos tumores avaliados. No ensaio AMAROS, cerca de 80% das pacientes apresentavam tumores menores ou iguais a dois centímetros, grupo este que chegou a aproximadamente 70% na avaliação do Z0011.^(54, 55)

No ACOSOG Z0011, um estudo fase III, de não-inferioridade, randomizado com pacientes axila clinicamente N0 e com carcinoma T1-2 submetidos a cirurgia conservadora da mama com um ou dois LS positivos, comparou-se LA com BLS sozinho.⁽⁵⁴⁾ O desfecho primário foi de cinco anos para sobrevida global (SG). Esse ensaio clínico de mostrou que LA não forneceu qualquer vantagem clínica sobre BLS sozinho. Em um acompanhamento médio de 6,3 anos, cinco anos SG foi de 91,8%, com LA e 92,5% com BLS sozinho (P = 0,008 para não inferioridade). A sobrevida livre de doença foi de 82,2%, com LA e 83,9% apenas com BLS. A taxa de risco (HR) para SG relacionada com o tratamento foi de 0,79 (90% intervalo de confiança (IC): 0,56-1,11) sem ajuste e (IC 90%: 0,62-1,23) 0,87 após o ajuste para idade e terapia adjuvante. As taxas de recorrência local em cinco anos foram de 1,6 e 3,1%, respectivamente (P = 0,11). Sobrevida livre de recorrência locorregional em cinco anos foi de 96,7 e 95,7%, respectivamente (P = 0,28). As taxas de infecção da ferida, seroma axilar e parestesia foram maiores no

braço LA (70 vs. 25%, $P < 0,001$). Da mesma forma, o linfedema foi significativamente mais comum no braço LA ($P < 0,001$), bem como as taxas de infecções de feridas, seromas axilares e parestesias do membro superior.^(54, 56)

No EORTC 10981-22023 AMAROS, ensaio fase III de não-inferioridade, multicêntrico, em que pacientes com câncer de mama T1 e T2 com axila clinicamente N0 foram randomizadas para receber LA ou radioterapia axilar em caso de LS positivo. Após tempo médio de seguimento de 6,1 anos, a recidiva axilar foi de 0,43% (IC95% 0,00-0,92) após LA *versus* 19,1% (0,31-2,08) após radioterapia axilar. Concluiu-se que tanto LA quanto radioterapia axilar fornecem controle axilar em satisfatório no grupo de pacientes analisados.⁽⁵⁵⁾

1.3. Linfonodo sentinela em tumores maiores de três centímetros

A BLS consagrou-se como a método padrão para determinar o status axilar no câncer de mama em pacientes clinicamente N0. Inicialmente, o método foi proposto para tumores menores de três centímetros e, posteriormente, para tumores até cinco centímetros, apesar de limitados estudos para aplicar o método em tumores maiores que três centímetros e menores que cinco centímetros. As estimativas de acurácia da BLS com base no tamanho do tumor sugerem que, para lesões mamárias maiores três centímetros, este valor pode chegar a 96%.^(11, 17, 57-59) Do mesmo modo, a BLS é considerada segura para tumores até cinco centímetros; já para aqueles cujo tamanho excede este valor, poucos estudos demonstraram segurança oncológica, exceto em casos selecionados poderia haver o benefício da não realização da LA.⁽¹⁷⁾ Na literatura, encontram-se relatos isolados de utilização da BLS para tumores T3 e T4 sem o uso de quimioterapia neoadjuvante (QTN).^(11, 17, 57-59)

Atualmente, muitos pacientes com tumores localmente avançados (T3/T4) são candidatos a quimioterapia neoadjuvante, porém uma pequena parcela deles é clinicamente N0 prévio a quimioterapia. Nesse contexto, pacientes com axila clinicamente negativa poderiam ser candidatas a BLS antes do tratamento quimioterápico, evitando-se a LA posterior. A BLS prévia à quimioterapia pode evitar os efeitos de confusão gerados pela resposta a quimioterapia neoadjuvante, que determina um subestadiamento tumoral, podendo levar a LA desnecessária.^(47, 56, 60)

Em candidatos ao tratamento neoadjuvante, as taxas de identificação do LS são significativamente melhores quando o mapeamento é realizado antes da quimioterapia. Em pacientes com axila clinicamente negativa, esta taxa chega a 100% e a 81% depois da quimioterapia em um grupo de pacientes que foram clinicamente N0 ou N1 na apresentação. Entre os pacientes que mapeiam com sucesso, a taxa de falso-negativo é alta (11%). As razões para um aumento da taxa de falso-negativo após a quimioterapia neoadjuvante não são claras. Este fato pode-se relacionar, principalmente, à oclusão linfática com êmbolos tumorais ou cicatrizes linfáticas causadas por quimioterapia, com a consequente criação de novos padrões de drenagem.⁽⁶¹⁾

À luz destas conclusões, Jones *et al.* atualmente recomendam BLS antes da quimioterapia neoadjuvante para pacientes com axila clinicamente negativa na apresentação. Com esta abordagem, a taxa de sucesso de mapeamento linfático axilar é de 100%, sem recidivas axilares em avaliação de acompanhamento de curto prazo dos doentes que não receberam terapia adicional axilar para LS negativo. Além disso, o estadiamento axilar preciso permite otimização potencial de regimes de quimioterapia e planejamento adequado de terapia de radiação.⁽⁶¹⁾

Bedrosian *et al.* mostraram que a taxa de falso-negativo do LS em pacientes com grandes tumores mamários é de aproximadamente 10%, o mesmo relatado em coortes de pacientes com tumores pequenos. Esta BLS deve ser considerada em pacientes antes da quimioterapia neoadjuvante para estadiar a axila com precisão. Tal observação pode ter impacto clínico importante, evitando LA naqueles pacientes submetidos à terapia neoadjuvante e axila livre de comprometimento neoplásico.⁽⁴⁷⁾

Conforme a técnica da BLS foi validada a partir de diversos estudos prospectivos^(22, 23), muitas contraindicações tornaram-se relativas e a BLS passou a ser empregada em várias destas condições. A *American Cancer Society* (ACS) considera a BLS aceitável para tumores T1 e T2, mas não a recomenda para tumores T3 e T4⁽⁶²⁾; no entanto, uma série de contraindicações tornaram-se discutíveis e relativas.⁽⁶³⁾

Bedrosian *et al.*⁽⁴⁷⁾, avaliando 104 pacientes com tumores T2 e T3, submetidos a BLS e posterior LA, observaram 56 com tumores de tamanho maiores que três centímetros, cujas taxas de metástase axilar de 62,5% e de falso negativo de 2%. Chung *et al.*⁽⁶⁰⁾, avaliaram pacientes com tumores maiores de cinco

centímetros submetidos a BLS seguido de LA. Em média, os tumores tinham 7,1cm (variação de 5-23cm), incluindo 75.6% (31/41) com metástase axilar, sendo apenas uma paciente com metástase axilar e LS livre, de tal forma que a BLS permitiu prever a metástase axilar em 98% das pacientes, com taxa de falso negativo de 3%. Apesar de tais estudos abrirem uma perspectiva para a utilização do LS em tumores localmente avançados, a ACS não considerou recomendável o uso da BLS em tumores T3 e T4⁽⁶²⁾, devido à falta de estudos neste sentido.

Séries que avaliaram a BLS em pacientes com axila clinicamente N0, para tumores maiores de 3,5 cm, estadiamento T2 a T4, possuem número reduzido de casos, variando de 21 a 55 pacientes, porém a taxa de identificação do LS é superior a 98% e a taxa de acometimento do LS mostrou-se elevada (43% a 85%). Nesses estudos, a LA foi evitada nas pacientes em que a BLS mostrou-se negativa, sendo que essa taxa variou de 15% a 58%.^(61, 64-68) Entretanto, caso a paciente com LS inicialmente negativo apresente progressão de doença durante a quimioterapia ou a axila torne-se clinicamente positiva, a LA deve ser realizada, observado em 1,9% dos casos.⁽⁶¹⁾

Estudo nacional, avaliando 544 mulheres portadoras de axila clinicamente negativa e submetidas à linfadenectomia axilar, na ausência de terapêutica neoadjuvante, observou-se que as taxas de positividade axilar para tumores de 4-6.9cm, 7-8.9cm e 9-12cm foram de 45.7%, 21.4% e 0%, respectivamente, fazendo-nos questionar o limite aceitável a se considerar a BLS em tumores maiores de cinco centímetros,⁽⁴⁶⁾ embora poucos estudos tenham avaliado essa questão.

Ao serem consideradas pacientes portadoras de axila clinicamente negativa e quimioterapia neoadjuvante, observa-se que o número de casos descritos é pequeno, com tempo médio de seguimento de 10,7 a 36 meses, sem recorrência descrita,^(61, 64-67) o que sugere certa segurança ao procedimento, mas faltam estudos prospectivos contendo maior casuística e maior tempo de seguimento.

Desta forma, a proposta da realização da BLS em pacientes axila N0, tumores T3 ou T4, com presença ou ausência de proposta de quimioterapia neoadjuvante, parece opção aceitável a ser oferecida às pacientes, visto a prevalência do câncer de mama; mesmo diminutas taxas de metástase axilar tornar-se-ão expressivas numericamente, permitindo que muitas axilas possam ser preservadas.

2. PUBLICAÇÃO

2.1. Artigo original

Sentinel lymph node biopsy in T3 and T4 breast cancer patients. Analysis in a tertiary cancer hospital and a systematic literature review.

Idam de Oliveira-Junior^{1,2}

Eliana Aguiar Petri Nahas^{1,3}

Ana Cristina Cherem⁴

Jorge Nahas-Neto^{1,3}

René Aloisio da Costa Vieira^{1,2,5}

1 Postgraduate Program of Gynecology, Obstetrics and Mastology. Botucatu Scholl of Medicine. UNESP

2 Department of Mastology and Breast Reconstruction. Barretos Cancer Hospital

3 Department of Gynecology, Obstetrics and Mastology. Botucatu Scholl of Medicine. UNESP

4 Department of Nuclear Medicine. Barretos Cancer Hospital

5 Postgraduate Program of Oncology. Barretos Cancer Hospital

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer represents the most common type of cancer among women in the world. The presence and extent of axillary lymph node involvement represents an important prognostic factor, with an impact on therapy. On the other hand, axillary lymph node dissection (ALND) is associated with considerable morbidity. In this sense, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is currently accepted modality for tumors T1 and T2 with negative axilla (N0). The fact is that many patients with T3-T4 tumors with negative axilla, are often submitted to unnecessarily ALND. There are limited number of patients in published series and selected cases may have axillary preservation. Thus, the objective of this study is to evaluate the negativity and safety of SLNB in T3 and T4 tumors, associated to the clinically N0, based on a series of institutional cases and a systematic review of the literature.

Material and Methods: A retrospective, observational study of patients treated for breast cancer at a tertiary cancer center between 2008 and 2015, with T3 / T4 tumors and N0 who underwent SLNB. A systematic review of literature was also carried out in 5 bases through the PICO methodology, considering: P = breast cancer; I = sentinel lymph node; C = T3 and T4 tumors and O = axillary preservation.

Results: We analyzed 73 patients, 9 of whom were cT3 and after surgery they became pT2, 47 pT3 patients and 17 T4b patients. SLNB was identified in all cases and was negative for macrometastasis in 60.3% of the patients. With a mean follow-up time of 45 months, no homolateral axillary local recurrence was observed. In the systematic review, 504 articles were found, of which 33 were read in full, and only 7 presented data for analysis. Grouping these studies with the present series, in relation to the absence of lymph node involvement and micrometastasis, is observed in 374 T3 patients, the rate of N0 was 32.1%; b) 41 patients T4b, the rate was 61.0%; c) 431 patients grouping the whole series (T3 and T4), the rate was 32.5%.

Conclusions: The performance of SLNB in T3 / T4b tumors is feasible. About one third do not have axillary metastasis. It is a safe procedure from the oncological point of view, as it has not been associated with ipsilateral axillary relapse.

Key-Words: Breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; lymphadenectomy; lymphatic metastasis; neoplasm staging

Introduction

Breast cancer is a worldwide public health problem, with 2.1 million new cases annually.^(1, 2) In the United States, an estimated 226,860 new cases are diagnosed each year with decreasing mortality⁽³⁾, unlike in Brazil, where approximately 60,000 new cases are expected each year, with increasing mortality.⁽⁴⁾ Annually, 520,000 deaths are attributed to breast cancer globally, with approximately 60% of these deaths occurring in developing countries, making breast cancer the most frequent cause of cancer death in women in those regions.⁽¹⁾

Breast cancer behaves heterogeneously; however, the prognosis is directly associated with the disease stage at diagnosis. Thus, the presence and extension of axillary lymph node involvement represents an important prognostic factor that greatly impacts therapeutic decisions since the presence of axillary lymph node metastases decreases the five-year survival.⁽⁵⁾

For many years, based on Halsted's principle of centrifugal spreading of breast cancer, all patients with breast cancer systematically underwent axillary lymph node dissection (ALND), even when no suspicious axillary lymph nodes were present upon clinical examination.⁽⁶⁾ ALND, however, is associated with higher rates of seroma, infection, axillary pain, upper limb paresthesia, limited shoulder mobility, and lymphedema.⁽⁷⁻⁹⁾

Previously, many patients have undergone ALND, even in the absence of metastatic disease. Thus, the concept of the sentinel lymph node biopsy (SLNB)⁽¹⁰⁾ for breast cancer^(11, 12), emerged and is characterized as a high-accuracy method for determining the axillary state, with low axillary recurrence even with a considerable false-negative rate of up to 10%.⁽¹³⁻¹⁸⁾ Thus, SLNB was established as the standard method for determining axillary status in breast cancer in clinically N0 patients. This method was initially proposed for tumors smaller than three centimeters and later for tumors up to five centimeters despite limited studies evaluating the oncological safety of applying the method in tumors larger than three centimeters.^(6, 19-22)

Per the American Cancer Society (ACS), SLNB is acceptable for T1 and T2 tumors with N0 axilla. However, in T3 and T4 stage patients, the method is controversial, even when clinically N0 axilla are present.^(5, 23, 24) Generally, T3 and T4 tumors are candidates for neoadjuvant treatment, and SN identification rates are significantly better when mapping is performed prior to neoadjuvant chemotherapy. In

patients with clinically negative axilla, this rate can reach 100%, and it reached 81% after neoadjuvant chemotherapy in a group of patients who were clinically N0 or N1 at presentation. Among patients with successful mapping, the false-negative rate is high (11%). The reasons for this rate are unclear and may be related to lymphatic obstruction with tumor emboli or lymphatic scars caused by chemotherapy, consequently creating new drainage patterns.⁽²⁵⁾

Studies evaluating SLNB in T3 and T4 cancer patients demonstrated high false negative rates (8–18%); however, other researchers have shown that SLNB efficacy in large tumors correlates more with the surgeon's experience than with tumor size.^(26, 27) We found isolated reports in the literature on SLNB use for T3 and T4 tumors without neoadjuvant chemotherapy, generally using case series with limited numbers of patients^(6, 19-22, 28), with no reviews being performed. SLNB use in clinically N0, T3 and T4 cancer patients, with or without neoadjuvant chemotherapy, seems acceptable for patients, considering the prevalence of breast cancer since small changes in the therapeutic approach allow preserving many axillar.

Material and Methods

This was a retrospective observational study of breast cancer patients treated at the Barretos Cancer Hospital who were diagnosed with clinicopathological stages T3 or T4 cancer and who underwent SLNB between 2008 and 2015. The study was approved by the Research Ethics Committee under number 1244/2016.

Patients with T3 or T4 stage tumors and clinical N0 axilla who did not undergo neoadjuvant treatment were included. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) was performed in patients with ultrasonographic suspicion determined by cortical lymph node thickening greater than 3 mm. In the absence of cancer, all patients underwent SLNB. Patients with metastatic disease or primary inflammatory carcinoma (T4d) or who underwent neoadjuvant treatment prior to SLNB were excluded.

Patients underwent SLNB using different methodologies (patent blue dye and nuclear medicine). In the intraoperative period, all patients underwent intraoperative frozen sectioning, and in the presence of lymph node metastasis, these patients underwent ALND. Upon examination of the SLNB paraffin-embedded sections, only patients with macrometastasis underwent ALND (Figure 1).

Immunohistochemical (IHC) profiling of the SN and tumor was performed in all cases to define the hormone receptors (estrogen and progesterone), Ki67, and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). In cases where HER2 was uncertain based on IHC, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) was performed. Isolated tumor cells (ITCs) were considered to indicate cancer-free SNs.

The main points evaluated were the identification rate of the sentinel lymph node and its positivity. The axillary recurrence rate homolateral to the treatment was also evaluated. Follow-up time was calculated from the date of surgery to the date of the last outpatient return visit. Patients with no follow-up for a period twice that of the estimated time for a return visit were considered lost to follow-up. Cancer-specific overall survival was evaluated.

In the statistical analyses, frequencies and percentages were calculated for the categorical variables, and the mean, minimum and maximum values were calculated for numeric variables. The Kaplan-Meier method was used to evaluate recurrence and survival. IBM® SPSS software for Mac22® was used.

Systematic Literature Review

Using the Patient/Intervention/Comparison/Outcome (PICO) methodology, the following were considered: P = breast cancer, I = sentinel lymph node, C = T3 and T4 tumors, and O = axillary preservation. An electronic search was performed with a specific strategy for each database.

1) PubMed/ Web of Science/ Cochrane: (Breast Neoplasms or Tumors, Breast or Breast Tumors or Breast Tumor or Tumor, Breast or Neoplasms, Breast or Breast Neoplasm or Neoplasm, Breast or Breast Cancer or Cancer, Breast or Cancer of the Breast or Mammary Cancer or Cancer, Mammary or Cancers, Mammary or Mammary Cancers or Malignant Neoplasm of Breast or Breast Malignant Neoplasm or Breast Malignant Neoplasms or Malignant Tumor of Breast or Breast Malignant Tumor or Breast Malignant Tumors or Cancer of Breast or Breast Carcinoma or Breast Carcinomas or Carcinoma, Breast or Carcinomas, Breast or Mammary Carcinoma, Human or Carcinoma, Human Mammary or Carcinomas, Human Mammary or Human Mammary Carcinomas or Mammary Carcinomas, Human or Human Mammary Carcinoma or Mammary Neoplasms, Human or Human Mammary

Neoplasm or Human Mammary Neoplasms or Neoplasm, Human Mammary or Neoplasms, Human Mammary or Mammary Neoplasm, Human) and (Sentinel Lymph Node Biopsy or Lymph Node Biopsy, Sentinel or Biopsy, Sentinel Lymph Node) and (T3 breast cancers or T4 breast cancers or large breast cancer or large advanced breast cancer or locally advanced breast cancer) and (avoid axillary dissection or Axilla or Underarm or Armpit or preservation the axillary lymph node dissection)

2) Lilacs: (Breast Neoplasms or Neoplasias de la Mama or Neoplasias da Mama or Câncer de Mama or Câncer da Mama or Câncer de Seio or Câncer do Seio or CâncerMamário or Neoplasias or mamarias or Tumores da Mama or Tumores de Mama or Tumor de Seio or Tumores de Seio or Tumores Mamários) and (Sentinel Lymph Node Biopsy or Biopsia del Ganglio Linfático Centinela or Biópsia de Linfonodo Sentinela or Biópsia de Gânglio Linfático Sentinela) and (tumor T3 or tumores T3 or tumor T4 or tumores T4 or cancer localmente avançado or tumor localmente avançado and tumors localmente avançado or large breast cancer or large advanced breast cancer or locally advanced breast cancer) and (Axilla or Axila or avoid axillary dissection or preservation the axillary lymph node dissection)

3) Embase: ((Breast Neoplasms) or (Tumors, Breast) or (Breast Tumors) or (Breast Tumor) or (Tumor, Breast) or (Neoplasms, Breast) or (Breast Neoplasm) or (Neoplasm, Breast) or (Cancer, Breast) or (Cancer of the Breast) or (Mammary Cancer) or (Cancer, Mammary) or (Cancers, Mammary) or (Mammary Cancers) or (Malignant Neoplasm of Breast) or (Breast Malignant Neoplasm) or (Breast Malignant Neoplasms) or (Malignant Tumor of Breast) or (Breast Malignant Tumor) or (Breast Malignant Tumors) or (Cancer of Breast) or (Breast Carcinoma) or (Breast Carcinomas) or (Carcinoma, Breast) or (Carcinomas, Breast) or (Mammary Carcinoma, Human) or (Carcinoma, Human Mammary) or (Carcinomas, Human Mammary) or (Human Mammary Carcinomas) or (Mammary Carcinomas, Human) or (Human Mammary Carcinoma) or (Mammary Neoplasms, Human) or (Human Mammary Neoplasm) or (Human Mammary Neoplasms) or (Neoplasm, Human Mammary) or (Neoplasms, Human Mammary) or (Mammary Neoplasm, Human)) and ((Sentinel Lymph Node Biopsy) or (Lymph Node Biopsy, Sentinel) or (Biopsy, Sentinel Lymph Node)) and ((T3 breast cancers) or (T4 breast cancers) or (large breast cancer) or (large advanced breast cancer) or (locally advanced breast

cancer)) and ((avoid axillary dissection) or (preservation the axillary lymph node dissection) or (Axilla or Underarm or Armpit)).

The titles and abstracts were evaluated, and articles of interest were selected and evaluated in full. Only articles associated with the present study's objectives were included. Figure 2 summarizes the article selection process.

Results

Seventy-three women with breast cancer with a mean age of 53.9 years (20–87 years; Standard Deviation 12.5 years) were analyzed. Upon clinical examination, the largest tumor axis averaged 5.19 cm (range 2.1–9.5 cm). At mammography (MMG), this axis averaged 3.55 cm (range 1.5–8.1 cm), and at breast ultrasound (BUS), it averaged 6.95 cm (range 1.3–8.4 cm). The axillae were evaluated via ultrasound in 71 patients, of whom 87.3% had axillae free of cancer suspicion and 12.7% exhibited lymph nodes with cortical thickening (>3 mm) and underwent FNAB, which revealed no cancer suspicion.

The SNs were identified in all cases. In 64.4% of the cases, technetium-99m was used as the SN tracer; in 4.1%, patent blue dye was used; and in 31.5%, double staining was performed. On average, two SNs (1–7) were identified, and all were evaluated intraoperatively via frozen sectioning. SN involvement was observed in 37% of patients, while 63% showed no evidence of malignancy. All cases presenting SN involvement in the intraoperative period underwent levels I, II, and III ALND.

All patients underwent histopathological evaluation of the mammary lesion via thick-needle biopsy, and their tumor characteristics are shown in Table 1. The main histological type was invasive ductal carcinoma (76.7%), followed by invasive lobular carcinoma (12.3%). Most tumors were Nottingham histologic grade G2 or G3 (91.7%) and were luminal Her-2 negative (72.6%).

The definitive histopathological analysis showed an average tumor size of 5.68 cm (3.1–14.0 cm), and pathological skin involvement was confirmed in 15 patients (20.5%). In this analysis (Table 2), 18 cases (24.7%) were cT2, with pT3 confirmed after surgery. Nine patients (12.3%) were originally cT3 but were classified as pT2 based on the histopathological analysis after surgery; however, all tumors were larger than 3 cm. Finally, 29 cT3 patients (39.7%) remained pT3. The initial

clinical evaluations were considered cases of skin involvement regardless of whether skin involvement was confirmed on the histopathology. Of these cases, 17 (23.3%) were considered T4b. Table 3 shows the association between stage and lymph node involvement.

Most patients underwent mastectomy (58.9%) and sentinel lymph node biopsy (60.3%) as the final surgical treatment (Table 3). In two cases, the SN was negative on the frozen section but positive on the paraffin-embedded section, and these cases subsequently underwent ALND. Therefore, 29 patients (39.7%) who were clinically and radiologically N0 became N-positive by macrometastasis after surgical treatment and thus underwent ALND. Upon analyzing the paraffin-embedded sections, seven cases presented micrometastasis, while 37 showed no lymph node involvement. Of these 37 cases, 30 were evaluated immunohistochemically. Of these, micrometastasis was observed in one patient, and ITCs were found in three patients. The occurrence of micrometastasis and ITCs in the SN did not implicate ALND performance. Figure 1 shows the diagnosis and treatment flowchart based on SN results.

All patients underwent adjuvant treatment (Table 3), with chemotherapy being performed in 84.9% of cases, radiotherapy in 91.8% of cases, and hormone therapy in all patients with positive hormone receptors. Of the 10 Her2-positive patients, only seven received adjuvant Herceptin.

The mean follow-up time was 45 months (17.5 to 98.8 months), with no patients lost to follow-up. During this period, no homolateral axillary recurrence was observed; local recurrence (breast/resection site) occurred in three patients (4.1%); and locoregional recurrence occurred in three patients (4.1%): one in the contralateral axilla, one in the internal mammary chain, and one in the contralateral breast without ipsilateral axillary recurrence. Three patients showed distant metastasis. During this period, 86.3% of the patients remained alive without disease, 5.5% were alive with disease, 5.5% died of associated comorbidities, and 2.7% died from malignant cancer progression. Evaluating the overall actuarial survival, 91.1% of the patients were alive at 60 months, and 75.9% were alive at 72 months (Figure 3a). Evaluating the specific actuarial survival, 96.8% of the patients were alive at 60 months, and 80.6% were alive at 72 months (Figure 3b).

Systematic review

A total of 504 articles were found: 245 on PubMed, 110 on Embase, 15 on Cochrane Trials, one on Cochrane Review, and 133 on the Web of Science. Eight duplicate articles were excluded, 463 articles were excluded after analyzing the title and abstract, and two were unavailable in English. Thus, 31 articles were analyzed in full, of which, 24 were excluded because they presented no data to analyze. The remaining seven articles were included in the present analysis (Figure 2).

Greer *et al.*⁽²⁹⁾ evaluated 2983 women, but only 30 had tumors greater than 5 cm (T3), with 47% being negative for lymph node involvement. Okamoto *et al.*⁽³⁰⁾ retrospectively analyzed patients with tumor size T3 and found a 35% lymph node involvement. In a limited sample of 20 patients with tumors greater than 5 cm, Bedroisan *et al.*⁽²⁶⁾ identified an 80% lymph node involvement. Benardi *et al.*⁽²⁷⁾ evaluated a limited number of patients with locally advanced tumors and observed a 56.2% lymph node involvement when analyzing T3 and T4b together. Takei H *et al.*⁽³¹⁾ analyzed 91 patients with T3 tumors and observed a 59.3% SN involvement. In this same publication, the authors showed that the rate of SN metastasis was 45.8% in 24 cases of T4b tumors. Coros MF *et al.*⁽³²⁾ observed 86.6% lymph node involvement in T3 tumors. Wong SL *et al.*⁽³³⁾ identified 74.2% lymph node involvement in T3 tumors. Table 4 summarizes the main results. Briefly, in the absence of metastatic lymph node involvement, six studies evaluated 327 T3 patients, with a 28.7% lymph node involvement rate (114/327) (Table 4). Only one study evaluated T4 patients, with a 54.2% lymph node involvement rate (13/24). One study grouped T3 and T4 patients together, with a 43.7% lymph node involvement rate (7/16). Combining all seven studies, considering 367 patients and T3 and T4 tumors together, the absence of lymph node involvement rate was 31.1% (124/367).

Combining the seven studies with the present case series, considering the absence of lymph node involvement and micrometastasis, the absence of lymph node involvement rates was 32.1% in 374 T3 patients, 61.0% in 41 T4b patients, and 32.5% for the whole case series (T3 and T4) of 431 patients.

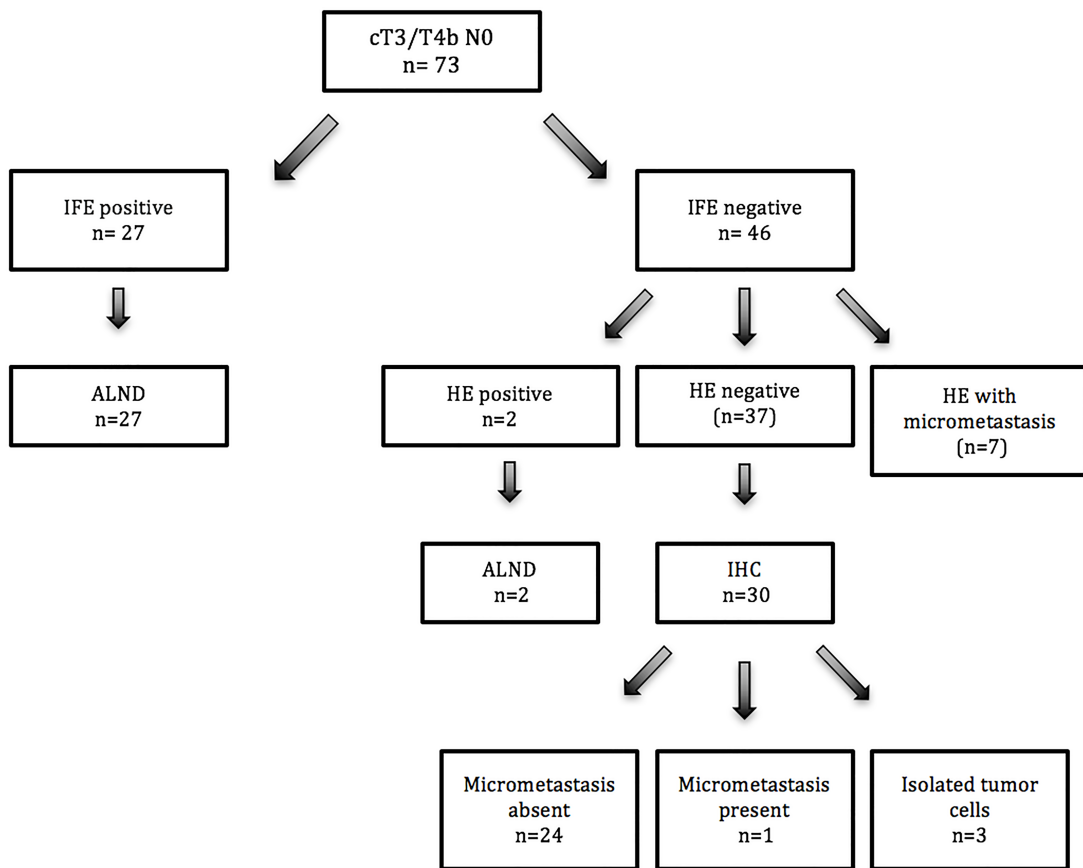


Figure 1. Diagnostic flowchart for axillary evaluation

IFE = Intraoperative freezing evaluation; HE = hematoxylin and eosin; IHC = immunohistochemistry; ALND = axillary lymph node dissection

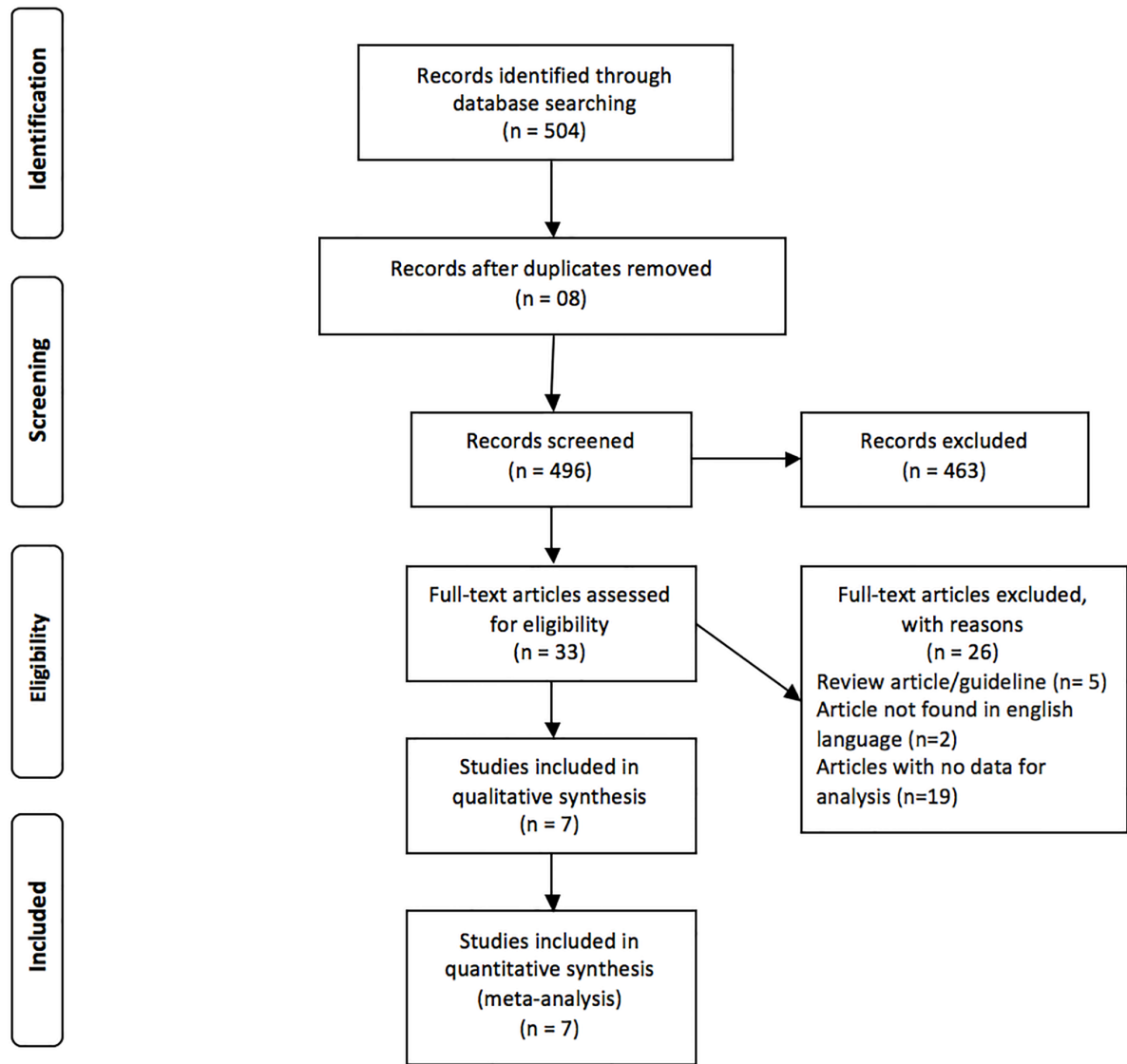


Figure 2. PRISMA flowchart, 2009 standard

Table 1. Summary of pathological features

Variable	Category	N	%
Histological type	IDC (NOS)	56	76,7%
	ILC	09	12,3%
	Papillary	04	5,5%
	Mucinous	03	4,1%
	Colloid	01	1,4%
Nottingham histologic grade	1	6	8,2%
	2	35	47,9%
	3	32	43,8%
Molecular subtype (IHC)	Luminal A	14	19,2%
	Luminal B-HER2 -	39	53,4 %
	Luminal B-HER2 +	04	5,5%
	HER 2	06	8,2%
	Triple Negative	10	13,7%
Clinical stage T (TNM)	T2	18	24,7%
	T3	38	52,0%
	T4b	17	23,3%

IDC (NOS) = Invasive ductal carcinoma (not otherwise specified); ILC = invasive lobular carcinoma; IHC = immunohistochemistry.

Table 2. Correlation between tumor size and presence of lymph node metastasis

	Cancer free	Presence of micrometastasis	Presence of macrometastasis	Cancer free	N+* %
cT3 pT2	6	0	3	9	33,3
pT3	22	4	21	47	44,7
T4b	9	3	5	17	29,4
Total	37	7	29	73	39,7

* = considered only patients with macrometastasis

Table 3. Treatment performed

Variable	Category	N	%
Surgical treatment			
Breast surgery	Simple mastectomy	21	28,8%
	Skin-sparing mastectomy	17	23,3%
	Nipple-sparing mastectomy	5	6,8%
	Oncoplastic quadrantectomy	13	17,8%
	Classic quadrantectomy	5	6,8%
Axillary surgery	Axillary lymph node dissection	29	39,7%
	Sentinel lymph node biopsy	44	60,3%
Adjuvant treatment			
Adjuvant chemotherapy	12T/4AC	20	27,4%
	4AC/12T	14	19,2%
	6FAC	8	10,9%
	4AC	7	9,6%
	6CMF	4	5,5%
	4AC/4T	3	4,1%
	Other regimens	6	8,2%
	Not used	11	15%
Adjuvant trastuzumab*	Used	7	70%
	Not used	3	30%
RXT adjuvant breast	Mama + Boost	18	24,7%
	Resection site	49	67,1%
	Not used	6	8,2%
RXT adjuvant axilla/SCF	Used	40	54,8%
	Not used	33	45,2%
Adjuvant HT	Anastrozole	32	54,2%
	Tamoxifen	22	37,3%
	SWITCH (TMX-ANZ)	3	5,0%
	Letrozole	1	1,7%
	Exemestane	1	1,7%

T= taxane; AC= anthracycline and cyclophosphamide; FAC= fluorouracil, anthracycline and cyclophosphamide; CMF= cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil; RXT= radiation therapy; HT= hormone therapy; *n=10 Her-2+ patients; SCF= supraclavicular fossa; TMX= tamoxifen; ANZ= anastrozole.

Table 4. Synthesis of the main findings observed in the literature

Author	Stage T	SLNB +	(n)	% SLNB +	% SLNB N0
Bedrosian I ²⁶	T3	16	20	80.0	20.0
Greer LT ²⁹	T3	16	30	53.3	46.7
Okamoto T ³⁰	T3	7	20	35.0	65.0
Coroş MF ³²	T3	117	135	86.6	13.3
Wong SL ³³	T3	23	31	74.2	25.8
Takei H ³¹	T3	54	91	59.3	40.7
	T4b	11	24	45.8	54.2
Bernardi S ²⁷	T3/T4b	9	16	56.3	43.7
Sub-total T3	T3	233	327	71.3	28.7
Total T3/T4	T3/T4	253	367	68.9	31.1

SLNB= sentinel lymph node biopsy; += metastatic lymph node; N0= absence of metastasis

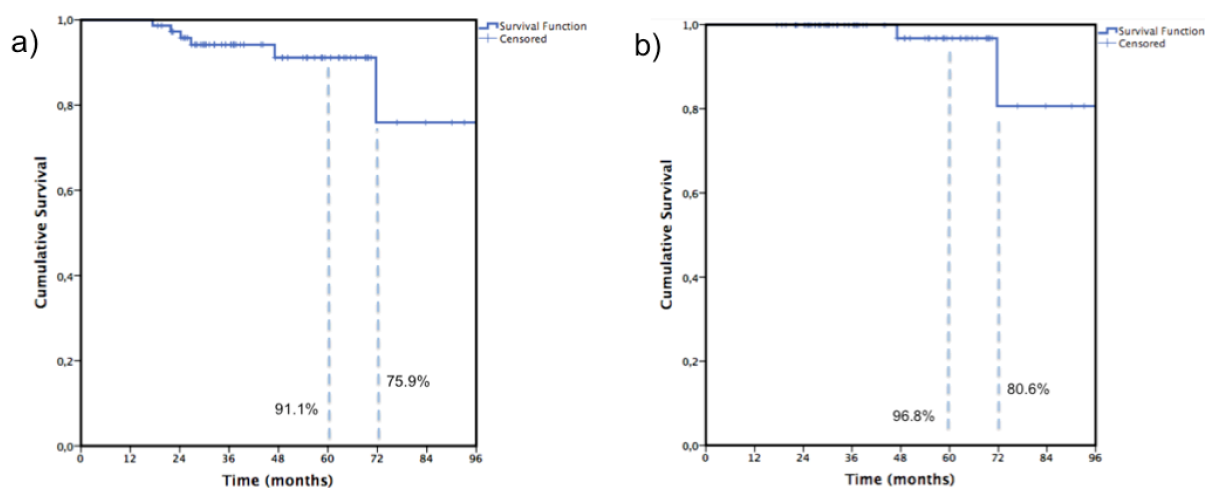


Figure 3. Actuarial survival: a) overall; b) specific

Discussion

De-escalation of surgery in breast cancer has been associated with a significant reduction in morbidity. Measurement of this impact should consider the disease's epidemiological profile, which corresponds to the most frequent cancer in women, representing approximately 25% of cancers in women, with increasing incidence and prevalence. Thus, small changes in practices, even in restricted subgroups, determine actions in larger numbers of patients, making it important to individualize treatment scenarios. ^(2, 10, 34)

Regarding tumor size, axillary lymph node involvement is more likely in tumors larger than five centimeters and with skin involvement, although the benefit of not performing ALND is unavailable to this population. However, the initial contraindications to SLNB have become debatable and relative over time ⁽²⁴⁾, mainly because of the current association of the method with neoadjuvant chemotherapy and because prognostic/molecular staging has become as important as tumor TNM staging (tumor-node-metastasis) for defining treatment.

Regarding tumor size for determining axillary treatment, the staging may be clinical, radiological or pathological, which may influence selecting patients for SLNB. Disagreement is often observed between clinical and pathological examinations as well as for imaging tests. Such variations in clinical/radiological sensitivity for determining tumor size ⁽³⁵⁾ may interfere with the indication for SLNB, which can have clinical repercussions since initial clinical decisions are based on the clinical-radiological evaluation but can be modified via the anatomopathological evaluation. Thus, in the present study, nine patients initially considered to have T3 tumors were shown to have T2 tumors. Thus, if the initial option had been ALND, most (6/9) would have undergone an unnecessary procedure.

One study evaluated surgeons' behaviors regarding axillary preservation in different settings and found that surgeons who had treated more breast cancer patients and had participated on multidisciplinary teams had a greater tendency for axillary preservation. Further, many patients were overtreated with ALND, especially due to a lack of updating or training the surgeons. ⁽³⁶⁾ Our service is located in an oncologic hospital that treats approximately 2% of the women with breast cancer in Brazil.

For pathologically confirmed tumors larger than five centimeters, the negative SN rate was 55.3%; however, the systematic review yielded a rate of 28.7%, with a range of 13.3–65.0%, although no articles described the patient selection process, the presence of an axillary ultrasound evaluation, or the tumor size considered, whether clinical, radiological, or pathological^(26, 29-33). In the present study, multiple criteria were used to select patients, such as axillary ultrasounds, fine needle aspiration biopsies, and intraoperative frozen sections, which was the reason for the high absence rate of axillary metastatic disease (46.8%). Ultrasonography elevates the axillary evaluation accuracy⁽³⁷⁾. Likewise, ALND currently has no benefit in the presence of micrometastasis⁽²⁰⁾, and as such, ALND can be avoided in 55.3% of patients, which we consider a very high number.

Larger tumor sizes yield higher rates of axillary involvement, and discussions are ongoing regarding the acceptable and tolerable size for considering SLNB. A previous study of patients with clinically negative axilla who had undergone ALND considered up to 8 cm to be an acceptable size limit, with a negativity rate of 25%.⁽³⁸⁾ In evaluating this case series, the negativity rate decreased as the tumor size increased, being 26/38 (68.4%) in tumors of 5.1 to 6.0 cm, 8/12 (66.7%) in tumors of 6.1 to 7.0 cm, 4/8 (50.0%) in tumors of 7.1 to 8.0 cm, and 1/6 (16.7%) and 1/4 (25.0%) in tumors above 8 cm. Literature on tumor size is scarce; thus, measuring tumor size is suggested in later studies, but in this study, the use of SLNB in tumors up to 8.0 cm seems acceptable, since the only case without metastatic disease in tumors greater than 8.0 cm was from the cT2pT3 group.

Patients with T4b tumors are candidates for neoadjuvant chemotherapy, but some patients with localized skin invasion, limited clinical conditions, or no conditions suitable for neoadjuvant chemotherapy are candidates for primary surgery. In these cases, SLNB was considered in the absence of axillary disease. Thus, combining the studies, and even with a restricted number of patients (n=41)⁽³¹⁾, the study showed the importance of axillary preservation in this patient group, where the rate of absence of metastatic disease was 61.0%.

The limitations of the present study do not diminish its importance regarding the paradigm shift in the axillary approach in tumors not previously subjected to SLNB. With rigid criteria for indicating SLNB, that is, without clinical or radiological suspicion, by selecting patients with low axillary tumor burdens, the benefit of SLNB can be evidenced without impacting ipsilateral axillary recurrence. The limited

number of patients in the case series (n=73) became expressive with the systematic review (n=431). Although the systematic review was performed as a case series with an evidence level of 4, it allowed numerically transforming the data into a relevant number. In the present study, multiple selection criteria were used with a selection bias, which may have influenced the high rate of T4b tumors without axillary metastatic involvement as well as the reasonable rate of T3 tumors. This can be reproduced, allowing many patients in similar conditions to be considered suitable for undergoing SLNB. Another limitation was the limited follow-up time for some patients (17.5 months), but the mean was considered acceptable (45 months), and no patients were lost to follow-up or had homolateral axillary tumor recurrence.

Several studies have shown the possibility of axillary preservation in the presence of a low axillary tumor burden ^(39, 40), if the patient undergoes adjuvant treatment with promising results in terms of axillary local recurrence, even with long follow-up times. In the present study, only patients without axillary metastatic disease in SLNB did not undergo ALND, and all patients underwent adjuvant treatment with no axillary recurrence observed. The present study indicated that SLNB can be considered in selected patients and serves as a basis for discussion and implementation of this treatment in selected cases, a possibility that can be strengthened by analyzing more studies.

Conclusion

In selected patients with T3 and T4 tumors, the absence of axillary metastatic disease was greater than 32.1%, and no axillary recurrence was observed. This indicates the feasibility of using SLNB in these patients.

Acknowledgment

The authors thank Prof. Dr. Gilberto Uemura, *in memoriam*, who believed in the present study, enabling the support needed to conduct it.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
2. 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: a cancer journal for clinicians*. 2018.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):10-29.
4. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 2010;19(2):79-86.
5. Gherghe M, Bordea C, Blidaru A. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) vs. axillary lymph node dissection (ALND) in the current surgical treatment of early stage breast cancer. *Journal of medicine and life*. 2015;8(2):176-80.
6. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol*. 2003;12(4):271-6.
7. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL, Coelho RR, de Oliveira CZ, Sarri AJ, et al. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years. *Breast care*. 2016;11(1):45-50.
8. Kim M, Shin KH, Jung SY, Lee S, Kang HS, Lee ES, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2016.
9. Barros VM, Panobianco MS, Almeida AM, Guirro ECO. Post-mastectomy lymphedema: a treatment protocol. *Fisiot Pesq*. 2013;2013(4):1-6.
10. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
11. Urban CA, Lima RS, Schunemann Jr E, Hakim Neto CA, Yamada A, Bleggi-Torres LF. Sentinel lymph-node: A new concept in surgical treatment of breast cancer. *Rev Col Bras Cir*. 2001;217(3):216-22.
12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335-9; discussion 40.
13. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(1):29-33.
14. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-7.
15. 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.
16. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.

17. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.
18. 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. *The Lancet Oncology*. 2007;8(10):881-8.
19. Beumer JD, Gill G, Campbell I, Wetzig N, Ung O, Farshid G, et al. Sentinel node biopsy and large (≥ 3 cm) breast cancer. *ANZ J Surg*. 2014;84(3):117-20.
20. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, Corso G, Salazar Moltrasio L, Intra M, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1203-8.
21. Layeequr Rahman R, Crawford SL, Siwawa P. Management of axilla in breast cancer - The saga continues. *Breast*. 2015;24(4):343-53.
22. Wey PD, Neidich JA, Hoffman LA, LaTrenta GS. Midline defects of the orofaciogigital syndrome type VI (Varadi syndrome). *Cleft Palate Craniofac J*. 1994;31(5):397-400.
23. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7703-20.
24. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World journal of surgical oncology*. 2007;5:10.
25. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *American journal of surgery*. 2005;190(4):517-20.
26. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer*. 2000;88(11):2540-5.
27. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Giacomuzzi F, Angione V, Dri C, et al. Nine years of experience with the sentinel lymph node biopsy in a single Italian center: a retrospective analysis of 1,050 cases. *World J Surg*. 2012;36(4):714-22.
28. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (≥ 5 cm) invasive breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(9):688-92.
29. Greer LT, Rosman M, Charles Mylander W, Liang W, Buras RR, Chagpar AB, et al. A prediction model for the presence of axillary lymph node involvement in women with invasive breast cancer: a focus on older women. *Breast J*. 2014;20(2):147-53.
30. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: a Bayesian approach. *Breast Cancer*. 2005;12(3):203-10.

31. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, Ninomiya J, Hagiwara Y, Kamimura M, et al. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer--a surgeon's perspective. *Breast Cancer*. 2007;14(4):362-70.
32. Coros MF, Stolnicu S, Georgescu R, Rosca A, Sorlea S, Dobre A, et al. [Axillary lymph node metastases in breast cancer. Anatomico-clinical correlation and surgical approach]. *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104(5):557-64.
33. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg*. 2001;136(5):563-8.
34. Morrow M. De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. *Breast*. 2017;34 Suppl 1:S1-S4.
35. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:328.
36. Morrow M, Jagsi R, McLeod MC, Shumway D, Katz SJ. Surgeon Attitudes Toward the Omission of Axillary Dissection in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018.
37. Gruber I, Hahn M, Fehm T, Hann von Weyhern C, Stabler A, Winckelmann A, et al. Relevance and methods of interventional breast sonography in preoperative axillary lymph node staging. *Ultraschall Med*. 2012;33(4):337-43.
38. Vieira RAC, Oliveira-Junior I, Cavalin TDF, Tabuti RIM, Costa AM, Nahas-Netto J. Is there a safe tumor size for identification of breast carcinoma without axillary node metastasis? . *Mastology*. 2019;29(1).
39. 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.
40. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1303-10.

3. CONCLUSÃO

Em pacientes com tumores T3 e T4 a taxa de comprometimento linfonodal axilar mostrou-se elevada, porém aceitável para aplicabilidade da BLS, observado nesta série e corroborado na revisão sistemática da literatura.

Nesta série, com elevado tempo de seguimento, não se observou recorrência axilar, sugerindo que a pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com tumores T3 e T4 submetidas a tratamento adjuvante é factível e segura.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
2. 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: a cancer journal for clinicians*. 2018.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):10-29.
4. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 2010;19(2):79-86.
5. Gherghe M, Bordea C, Blidaru A. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) vs. axillary lymph node dissection (ALND) in the current surgical treatment of early stage breast cancer. *Journal of medicine and life*. 2015;8(2):176-80.
6. Halsted CP, Benson JR, Jatoi I. A historical account of breast cancer surgery: beware of local recurrence but be not radical. *Future oncology*. 2014;10(9):1649-57.
7. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75.
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. Mora LD. History of Surgical Treatment of Breast Cancer - Empiricism and Science. *Rev Port Cir*. 2013;27:41-58.
10. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL, Coelho RR, de Oliveira CZ, Sarri AJ, et al. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years. *Breast care*. 2016;11(1):45-50.
11. Layeequr Rahman R, Crawford SL, Siwawa P. Management of axilla in breast cancer - The saga continues. *Breast*. 2015;24(4):343-53.
12. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(7):1783-5.
13. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1997;3(9):1565-9.
14. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med*. 1989;8(3):115-20.
15. Kim M, Shin KH, Jung SY, Lee S, Kang HS, Lee ES, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2016.
16. Barros VM, Panobianco MS, Almeida AM, Guirro ECO. Post-mastectomy lymphedema: a treatment protocol. *Fisiot Pesq*. 2013;2013(4):1-6.

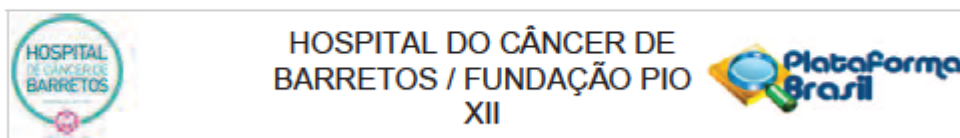
17. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol.* 2003;12(4):271-6.
18. Urban CA, Lima RS, Schunemann Jr E, Hakim Neto CA, Yamada A, Bleggi-Torres LF. SENTINEL LYMPH-NODE: A NEW CONCEPT IN SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER. *Rev Col Bras Cir.* 2001;217(3):216-22.
19. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-66.
20. Quadros LGA, Gebrim LH. The sentinel lymph node biopsy in breast cancer in the practice of the Brazilian gynecologist: a revision. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):158-64.
21. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-9; discussion 40.
22. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery.* 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.
23. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349(9069):1864-7.
24. 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.
25. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery.* 2010;251(4):595-600.
26. 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. *The Lancet Oncology.* 2007;8(10):881-8.
27. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Annals of surgical oncology.* 2005;12(1):29-33.
28. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1381-8.
29. 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.
30. Pinheiro DJPC, Elias S, Nazário ACP. Axillary lymph nodes in breast cancer patients: sonographic evaluation. *Radiol Bras.* 2014;47(4):240-4.
31. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, et al. Validation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. *International journal of surgery.* 2013;11(7):538-43.
32. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16.

33. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(3):515-23.
34. Wang JT, Chang LM, Song X, Zhao LX, Li JT, Zhang WG, et al. Comparison of primary breast cancer size by mammography and sonography. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9759-61.
35. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:328.
36. Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. *Breast.* 2007;16(1):38-46.
37. Bruneton JN, Caramella E, Hery M, Aubanel D, Manzano JJ, Picard JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology.* 1986;158(2):325-6.
38. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(6):765-72.
39. Tate JJ, Lewis V, Archer T, Guyer PG, Royle GT, Taylor I. Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1989;15(2):139-41.
40. Gruber I, Hahn M, Fehm T, Hann von Weyhern C, Stabler A, Winckelmann A, et al. Relevance and methods of interventional breast sonography in preoperative axillary lymph node staging. *Ultraschall Med.* 2012;33(4):337-43.
41. Mainiero MB. Regional lymph node staging in breast cancer: the increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(5):989-97.
42. Diepstraten SC, Sever AR, Buckens CF, Veldhuis WB, van Dalen T, van den Bosch MA, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology.* 2014;21(1):51-9.
43. 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.
44. Ewing DE, Layfield LJ, Joshi CL, Travis MD. Determinants of False-Negative Fine-Needle Aspirates of Axillary Lymph Nodes in Women with Breast Cancer: Lymph Node Size, Cortical Thickness and Hilar Fat Retention. *Acta Cytol.* 2015;59(4):311-4.
45. Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ J Surg.* 2010;80(4):271-5.
46. Vieira RAC, Matthes AGZ, Fraria RD, Bailão Jr A, Costa AM, Ribeiro GHFP, et al. Linfonodo sentinela em axila clinicamente N0: até que tamanho de tumor podemos realizar o linfonodo sentinela? *Rev Bras Mastol.* 2011;21(44):44.
47. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000;88(11):2540-5.
48. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Giacomuzzi F, Angione V, Dri C, et al. Nine years of experience with the sentinel lymph node biopsy in a single Italian center: a retrospective analysis of 1,050 cases. *World J Surg.* 2012;36(4):714-22.

49. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas*. 2011;69(1):7-10.
50. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1999;85(5):1098-103.
51. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Archives of surgery*. 2010;145(2):161-6.
52. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(7):1379-89.
53. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):297-305.
54. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569-75.
55. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1303-10.
56. Bernier J, Rossier C, Horiot JC. Recent advances in regional treatment of breast carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;99:107-14.
57. Beumer JD, Gill G, Campbell I, Wetzig N, Ung O, Farshid G, et al. Sentinel node biopsy and large (≥ 3 cm) breast cancer. *ANZ J Surg*. 2014;84(3):117-20.
58. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, Corso G, Salazar Moltrasio L, Intra M, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1203-8.
59. Wey PD, Neidich JA, Hoffman LA, LaTrenta GS. Midline defects of the orofacioidigital syndrome type VI (Varadi syndrome). *Cleft Palate Craniofac J*. 1994;31(5):397-400.
60. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large ($>$ or $= 5$ cm) invasive breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(9):688-92.
61. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *American journal of surgery*. 2005;190(4):517-20.
62. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7703-20.
63. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World journal of surgical oncology*. 2007;5:10.
64. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, Carey LA, Klauber-Demore N. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *American journal of surgery*. 2005;190(3):371-5.

65. Cox CE, Cox JM, White LB, Stowell NG, Clark JD, Allred N, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(4):483-90.
66. van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV, Hoefnagel CA, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(4):475-9.
67. Grube BJ, Christy CJ, Black D, Martel M, Harris L, Weidhaas J, et al. Breast sentinel lymph node dissection before preoperative chemotherapy. *Archives of surgery*. 2008;143(7):692-9; discussion 9-700.
68. Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy: pros and cons. *Surgical oncology clinics of North America*. 2010;19(3):519-38.
69. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
70. Urban CA, Lima RS, Schunemann Jr E, Hakim Neto CA, Yamada A, Bleggi-Torres LF. Sentinel lymph-node: A new concept in surgical treatment of breast cancer. *Rev Col Bras Cir*. 2001;217(3):216-22.
71. Greer LT, Rosman M, Charles Mylander W, Liang W, Buras RR, Chagpar AB, et al. A prediction model for the presence of axillary lymph node involvement in women with invasive breast cancer: a focus on older women. *Breast J*. 2014;20(2):147-53.
72. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M, Kodama H, Omi Y, Kawamata A, et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: a Bayesian approach. *Breast Cancer*. 2005;12(3):203-10.
73. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, Ninomiya J, Hagiwara Y, Kamimura M, et al. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer--a surgeon's perspective. *Breast Cancer*. 2007;14(4):362-70.
74. Coros MF, Stolnicu S, Georgescu R, Rosca A, Sorlea S, Dobre A, et al. [Axillary lymph node metastases in breast cancer. Anatomico-clinical correlation and surgical approach]. *Chirurgia (Bucur)*. 2009;104(5):557-64.
75. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg*. 2001;136(5):563-8.
76. Morrow M. De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. *Breast*. 2017;34 Suppl 1:S1-S4.
77. Morrow M, Jagsi R, McLeod MC, Shumway D, Katz SJ. Surgeon Attitudes Toward the Omission of Axillary Dissection in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018.
78. Vieira RAC, Oliveira-Junior I, Cavalin TDF, Tabuti RIM, Costa AM, Nahas-Netto J. Is there a safe tumor size for identification of breast carcinoma without axillary node metastasis? . *Mastology*. 2019;29(1).
79. 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.

Anexo1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pesquisa do Linfonodo Sentinela em pacientes portadoras de tumores T3 e T4. Análise em Hospital Terciário Oncológico e Revisão Sistemática da literatura.

Pesquisador: René Alosio da Costa Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59873016.3.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.901.060

Apresentação do Projeto:

O câncer de mama representa o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. A presença e a extensão do envolvimento linfonodal axilar, representa um importante fator de prognóstico, com grande impacto na nova decisão terapêutica. Por outro lado a linfadenectomia axilar associa-se a considerável morbidade. Neste sentido, a pesquisa do linfonodo sentinela constitui modalidade atualmente aceita para uso em tumores T1 e T2, associados a axila negativa. Outros estudos tem permitido a não realização da linfadenectomia axilar, com pouca doença metastática axilar. A pesquisa do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante é passível, porém faltam estudos com seguimento a longo prazo, não sendo atualmente um procedimento padrão. Fato é que muitas pacientes com tumores T3 e T4, axila negativa, muitas vezes são submetidas a linfadenectomias axilares de maneira desnecessária, visto o limitado número de pacientes em séries publicadas, e o não consenso sobre a preservação axilar após a quimioterapia neoadjuvante. A taxa de negatividade para pacientes submetidas a linfadenctomia axilar, eleva-se em função do aumento do tamanho do tumor, sendo para tumores de 4-6.9cm, 7-8.9cm e 9-12 cm foi de 45.7%, 21.4% e 0%, respectivamente. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a positividade e segurança da PLS em tumores T3 e T4, associados a axila clinicamente negativa, baseada em série de casos institucional.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hncancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 1.901.060

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Identificar a taxa de negatividade do Linfonodo Sentinela em pacientes com câncer de mama T3 e T4 que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela.

Objetivo secundário

Avaliar a recorrência axilar de pacientes com câncer de mama T3 e T4 que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Sob o ponto de vista ético, o estudo confere risco mínimo, caracterizado pela quebra eventual de sigilo dos dados do paciente. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a não divulgar esses dados e manter total sigilo. O Estudo é retrospectivo e os dados serão mantidos sob sigilo. Na apresentação dos dados serão apresentados dados globais e não individuais.

Benefícios:

Os participantes do estudo não terão benefícios diretos. Contudo o mesmo permitirá um melhor conhecimento frente a possibilidade da realização da pesquisa do linfonodo sentinela para pacientes T3 e T3 e axila negativa, fato que permitira a preservação axilar a muitas mulheres, dando segurança ao procedimento anteriormente realizado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. No documento intitulado "Cadastro de projeto" (arquivo "documentos diversos"), o pesquisador marca que "Não haverá participação de outras instituições" e não cita nenhuma, mas anexa uma declaração de que a Unesp de Botucatu participará com 3 pesquisadores. Solicitam-se esclarecimentos e adequação.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 1.901.060

RESPOSTA: o presente projeto faz parte de um projeto de Mestrado do pesquisador interno "Idam de Oliveira Jr". Os dados dos pacientes serão avaliados em pacientes do HCB pelo pesquisador Idam de Oliveira Jr. A médica Ana Cristina S Cherem e ex-residente da instituição (HCB), e realizou previamente a avaliação das pacientes submetidas a pesquisa de linfonodo sentinela. A revisão sistemática será realizada pelos pesquisadores "Rene A C Vieira e Idam de Oliveira Jr". O presente projeto servirá como projeto de Mestrado do Pesquisador "Idam de Oliveira Jr" junto à Faculdade de Medicina de Botucatu, tendo como orientadores os Professores Jorge Nahas Neteo e Gilberto Uemura. O pesquisador "Rene A C Vieira" será na Faculdade de Medicina de Botucatu, co-orientador do projeto.

ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Os esclarecimentos foram apresentados de forma satisfatória, entretanto é necessário adequar o documento. Solicita-se adequação.

ANÁLISE 2: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 486/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, e após a análise das respostas às pendências emitidas, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 30/07/2017.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1244/2016.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 1.901.060

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_781034.pdf	26/01/2017 22:41:28		Aceito
Outros	Documentos_diversos_v2.pdf	26/01/2017 22:41:06	Idam de Oliveira Junior	Aceito
Outros	Documentos_diversos.pdf	29/12/2016 19:28:42	Idam de Oliveira Junior	Aceito
Outros	Resposta_Pendencia.pdf	08/11/2016 11:27:19	René Alosio da Costa Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_LSn0.docx	09/09/2016 12:15:43	Idam de Oliveira Junior	Aceito
Folha de Rosto	Pagina_rosto.pdf	08/09/2016 22:10:39	Idam de Oliveira Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 30 de Janeiro de 2017

Assinado por:
Thiago Buosi Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcanerbarretos.com.br

Apêndice 1. Ficha de coleta de dados

HISTÓRICO

01	Nome	01	
02	RGH	02	
03	Data de nascimento dd/mm/aaaa	03	
04	Data de admissão dd/mm/aaaa	04	
05	Tempo de história de evolução do tumor (em meses) (99) Ignorado	05	
06	Lado da lesão (1) Direito; (2) Esquerdo; (3) Bilateral, maior D; (4) Bilateral, maior E, (99) Ignorado	06	
07	Estádio Clínico (0) 0; (1) I; (2) II A; (3) IIB; (4) IIIA; (5) IIIB; (6) IIIC; (7) IV; (8) X	07	
08	Estádio Clínico – T (0) Tis; (1) T1; (2) T2; (3) T3; (4) T4a; (5) T4b; (6) T4c; (7) T4d; (99) Ignorado	08	
09	Tamanho clínico do tumor maior eixo _____ cm (99) Ignorado	09	
10	Tamanho clínico do tumor menor eixo _____ cm (99) Ignorado	10	
11	Acometimento da pele (0) ausente; (1) Clínico; (2) radiológico; (3) biópsia+; (99) Ignorado	11	
12	Estádio clínico – N (0) N0; (1) N1; (2) N2; (3) N3; (4) Nx	12	

PATOLOGIA DA BIÓPSIA

13	Tipo histológico (1) CDI; (2) CDIs; (3) CLI; (4) Clis; (5) combinação: _____; (6) Outro: _____; (99) Ignorado	13	
14	RE (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	14	
15	RP (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	15	
16	c-erb B-2 (0) negativo; (1) +; (2) ++; (3) +++; (99) Ignorado	16	
17	FISH (0) negativo; (1) positivo; (2) Não realizado (99) Ignorado	17	
18	HER2 (0) negativo; (1) positivo; (99) Ignorado	18	
19	Subtipo Molecular (1) Luminal A; (2) Luminal B1; (3) Luminal B2; (4) Her2; (5) Triplo negativo; (6) Luminal A/B1 (99) Ignorado	19	
20	Grau nuclear (1) G I; (2) G II; (3) G III; (99) Ignorado	20	
21	Grau Nottingham (1) G 1; (2) G 2; (3) G 3; (99) Ignorado	21	

PATOLOGIA DA BIÓPSIA

(Continuação)

22	Invasão angiolinfática (0) ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	22	
23	Embolização perineural (0) ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	23	
24	Desmoplasia (0) Ausente; (1) Leve; (2) Moderado; (3) Intenso; (99) Ignorado	24	

AVALIAÇÃO AXILAR PRÉ-QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

25	Linfonodo axilar ao US (0) Não visualizados; (1) Livres; (2) Cortical espessada; (3) Comprometidos; (99) Ignorado	25	
26	Realizou PAAF do linfonodo axilar (1) Sim; (2) Não; (99) Ignorado	26	
27	Anatomia patológica da PAAF (0) Não realizou (1) comprometido por neoplasia; (2) livre de neoplasia; (99) Ignorado	27	
28	Realizou PLS QTNeo (1) Sim; (2) Não; (99) Ignorado	28	
29	PLS pré- QTNeo operatório marcado por (1) Tecnécio; (2) Azul Patente; (3) Ambos; (99) Ignorado	29	
30	Quantidade de LS dissecados (em números)	30	
31	Quantidade de LS comprometidos por neoplasia (em números)	31	
32	Anatomia patológica do PLS (1) comprometido por neoplasia; (2) livre de neoplasia; (99) Ignorado	32	

NEOADJUVÂNCIA

33	Esquema de QTNeo proposto (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (99) Ignorado	33	
34	Data do início do primeiro ciclo dd/mm/aaaa	34	
35	Tamanho do tumor (clínico) após o primeiro esquema-maior eixo _____ cm (99) Ignorado	35	
36	Tamanho do tumor (clínico) após o primeiro esquema-menor eixo _____ cm (99) Ignorado	36	
37	% resposta clínica após primeiro esquema (99) Ignorado _____ %	37	
38	Data do início do último ciclo dd/mm/aaaa	38	
39	Mudança de protocolo de QT (0) não; (1) sim; (99) Ignorado	39	
40	Motivo da mudança (1) Progressão de doença; (2) Toxicidade a QT; (3) Outro: _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	40	

NEOAJUVÂNCIA

(continuação)

41	Esquema final de QTNeo (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	41	
----	--	----	--

CIRURGIA

42	Data da cirurgia dd/mm/aaaa	42	
43	Tratamento Conservador (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	43	
44	Cirurgia mamária Radical (1) Halsted; (2) Madden; (3) Patey; (4) Mastectomia simples; (5) Mast. Skin Paring; (6) Mast. Nipple Sparing; (7) Mastectomia/expansor; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	44	
45	Cirurgia mamária Conservadora (1) Quadrantectomia clássica; (2) Quadrantectomia c/ pedículo superior; (3) Quadrantectomia c/ pedículo inferior; (4) Periareolar; (5) Rotação de retalho; (6) Quadrantectomia central; (7) Outro _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	45	
46	Cirurgia Oncoplástica (0) Não (1) Sim; (99) Ignorado	46	
47	Tipo de reconstrução imediata (mastectomia) (1) Quadrantectomia; (2) Prótese definitiva; (3) Prótese expansor (4) TRAM; (5) Grande dorsal; (6) Outro _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	47	
48	Cirurgia Axilar (0) Ausente; (1) Esvaziamento axilar; (2) PLS sentinela (pré-qt); (3) PLS sentinela (pós-qt); (4) PAAF prévio; (5) PLS seguido de Esvaziamento axilar; (99) Ignorado	48	
49	Linfonodo Sentinela marcado por (1) Tecnécio; (2) Azul Patente; (3) Ambos; (99) Ignorado	49	
50	Quantidade de LS dissecados (em números)	50	
51	Anatomia patológica do LS - intraoperatória (1) comprometido por neoplasia; (2) livre de neoplasia; (99) Ignorado	51	
52	Quantidade de LS comprometidos intraoperatório por neoplasia (em números)	52	

PATOLOGIA FINAL

53	Quantidade de LS dissecados (em números)	53	
54	Anatomia patológica do LS - parafina (1) comprometido por neoplasia; (2) livre de neoplasia; (99) Ignorado	54	
55	Quantidade de LS comprometidos (em números)	55	
56	Imunohistoquímica do LS (1) presença de micrometástases; (2) ausência de micrometástases; (3) células tumorais isoladas; (99) ignorado	56	

PATOLOGIA FINAL

(continuação)

57	Quantidade de Linfonodos dissecados na linfadenectomia axilar (em números)	57	
58	Quantidade de Linfonodos comprometidos na linfadenectomia axilar (em números)	58	
59	Tamanho do tumor _____ cm	59	
60	Estádiopatológico - T (0) Tis; (1) T1; (2) T2; (3) T3; (4) T4a; (5) T4b; (6) T4c; (7) T4d; (99) Ignorado	60	
61	Estádio patológico - N (0) N0; (1) N1; (2) N2; (3) N3; (4) Nx	61	
62	Estádio Patológico (0) 0; (1) I; (2) II A; (3) IIB; (4) IIIA; (5) IIIB; (6) IIIC; (7) IV; (8) X	62	

ADJUVÂNCIA

63	Esquema de QT proposto (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (99) Ignorado	63	
64	Data do início do primeiro ciclo dd/mm/aaaa	64	
65	Data do início do último ciclo dd/mm/aaaa	65	
66	Mudança de protocolo de QT (0) não; (1) sim; (99) Ignorado	66	
67	Motivo da mudança (1) Progressão de doença; (2) Toxicidade a QT; (3) Outro: _____; (88) Não se aplica; (99) Ignorado	67	
68	Esquema final de QT (1) 4AC/4T; (2) 4AC/12T; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	68	
69	Trastuzumabe Adjuvante (0) Não/Her2; 1-Her2+/recebeu; (2) Her2+/não recebeu; (3) Outro: _____; (99) Ignorado	69	
70	Radioterapia (1) Adjuvante; (2) Neoadjuvante (indicação): _____; (99) Ignorado	70	
71	Radioterapia Adjuvante (0) Ausente; (1) Presente mama/plastrão; (2) Presente mama/boost; (3) Presente mama/FSC; (4) Outro: _____; (99) Ignorado	71	
72	Dose RXT adjuvante mama _____ cGy (99) Ignorado	72	
73	Dose RXT boost _____ cGy (99) Ignorado	73	
74	Dose RXT FSC _____ cGy (99) Ignorado	74	
75	Data início RXT adjuvante dd/mm/aaaa	75	

ADJUVÂNCIA

(continuação)

76	Hormonioterapia adjuvante (0) Ausente; (1) Presente/Completo; (2) Presente em tratamento; (3) Presente/incompleto; (4) estendida(99) Ignorado	76	
77	Data início HT adjuvante (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	77	
78	Data final HT adjuvante (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	78	
79	Tipo hormonioterapia adjuvante (0) Ausente; (1) TMX; (2)Anastrozol; (3)Letrozol; (4)Exemestano; (5) TMX+LHRH; (6) Fulvestranto; (7) Outra: _____; (99) Ignorado	79	

RECIDIVA/RECORRÊNCIA

80	Data da 1ª recidiva locorregional (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	80	
81	Recidiva locorregional (0) Ausente;(1)Plastão (mastectomia);(2) Mama (quadrantectomia); (3) Axila homolateral; (4) Axila oposta; (5) FSC homolateral; (6) mamária interna; (7) Mamária interna/Esternal; (8)Outro: _____; (9) Mama contralateral (99) Ignorado	81	
82	Data da 1ª metástase (DD/MM/AA) dd/mm/aaaa	82	
83	Metástase pulmonar à distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	83	
84	Metástase fígado à distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	84	
85	Metástase óssea à distância (0) Ausente; (1) Presente; (99) Ignorado	85	
86	Metástase cérebro à distância (0)Ausente; (1)Presente; (99)Ignorado	86	
87	Metástase outra à distância (0)Ausente; (1)Presente; (99)Ignorado	87	

SEGUIMENTO

88	Data da última consulta dd/mm/aaaa	88	
89	Estado da Paciente (0) MOCA/progressão; (1) MOCA/toxicidade; (2) MOAS; (3)MOSOE: _____; (4) VSD; (5) VCD; (6) PVSOE; (99) Ignorado	89	
90	Axila ipsilateral ao tratamento (1)sem linfonodos palpáveis; (2) linfonodos aumentados de tamanho e fibroeláticos; (3) linfonodos pétreos; (99) ignorado	90	
91	US de mamas (1) região axilares livres; (2) linfonodo axilar com cortical espessada; (3) linfonodo axilar comprometido por neoplasia; (99) ignorado	91	

SEGUIMENTO

(continuação)

92	Data do levantamento dd/mm/aaaa	92	
93	Observações	93	