

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta dissertação será disponibilizado
somente a partir de 25/02/2021.



**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. sobrevivência 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

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, Manzino 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 orofaciocaudal 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.