The axillary surgery in breast cancer: update
Cirurgia axilar no cancro da mama: atualização

Ângela Rodrigues[1], Joana Belo[2]
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

The axillary surgery in breast cancer has become progressively less invasive. Historically, all patients with a positive sentinel lymph node(SLN) biopsy result underwent axillary lymph node dissection(ALND). Recent trials show that ALND can be safely omitted in those women with clinically node negative, T1-T2 invasive breast cancer treated with breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. The SLN biopsy in node-positive patients with a radiologic axillary response after neoadjuvant chemotherapy is feasible and a sign of good practice. This change in practice has implications in study techniques of the SLN. The OSNA assay proved to be an effective technique with prognostic value.

Keywords: Breast cancer; Sentinel lymph node biopsy; Neoadjuvant chemotherapy; OSNA assay.

INTRODUÇÃO

O estado ganglionar axilar é um fator determinante no tratamento de doentes com cancro da mama e constitui um dos mais importantes fatores de prognóstico[1,2].

Nos últimos 25 anos, o estudo da axila em doentes com cancro da mama evoluiu significativamente[3,4]. Durante décadas, a linfadenectomia axilar sistemática constituiu o único procedimento utilizado para estadiamento ganglionar axilar.

A primeira revolução na cirurgia axilar do cancro da mama aconteceu na década de 90 ao se demonstrar que o estado do gânglio sentinela (GS) refletia o estado ganglionar de toda a axila por constituir o primeiro local de drenagem do tumor primário da mama[3,4]. Além do advento do GS, outros fatores contribuíram para esta mudança de paradigma. A implementação de programas de rastreio aumentou a taxa de deteção de cancro da mama em estádios mais precoces com consequente redução de cerca de 15 a 20% do envolvimento clínico ganglionar[3]. Por outro lado, os avanços nas terapêuticas adjuvantes, com melhor controlo local e sistémico da doença, o *downstaging* da doença com terapêuticas neoadjuvantes e o aparecimento de biomarcadores moleculares com valor prognóstico e preditivo da terapêutica sistémica adjuvante constituíram eventos importantes[4], reservando-se, atualmente, a linfadenectomia axilar a um grupo limitado de doentes.

Este artigo pretende ser uma revisão narrativa da evidência científica sobre a abordagem clínica atual da cirurgia axilar no contexto do Cancro da Mama invasivo inicial.

BIÓPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA NO CANCRO DA MAMA INICIAL

Atualmente, a biópsia do gânglio sentinela (BGS) constitui a abordagem de primeira linha no estadiamento axilar no cancro da mama inicial com axila clinicamente negativa ou imagiologicamente suspeita sem confirmação patológica[2,5]. O maior estudo randomizado (NSABP B32 trial) que envolveu 5611 doentes com cancro da mama e axila clinicamente negativa demonstrou que a BGS apresentou uma sobrevida global, sobrevida livre de doença e taxa de recorrência locorregional estatisticamente equivalente à linfadenectomia axilar sistemática para um tempo médio de follow-up de 96 meses[6]. Tratando-se de um procedimento menos

1. Interna de Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra - Portugal; Clínica Universitária de Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal
2. Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra - Portugal

invasivo, os estudos randomizados IEO 0185/000 trial[7], RACS SNAC trial[8] e ALMANAC trial[9] demonstraram que a BGS esteve também associada a melhor qualidade de vida das doentes e a uma redução estatisticamente significativa da morbilidade cirúrgica do membro superior[7,8,9]. Particularmente, mostraram uma melhoria das taxas de dor, linfedema (5% vs 13% aos 12 meses, p<0.01[9]), movimento do membro superior, perda sensitiva (11% vs 31% aos 12 meses, p<0.01[9]) e parestesia no grupo submetido a BGS em relação ao esvaziamento axilar, respetivamente.

Abordagem axilar em doentes com BGS negativo

A principal preocupação face a um resultado histológico do GS negativo é a taxa de falsos negativos (FN). Apesar da variabilidade na técnica de pesquisa e estudo histológico do GS, os principais estudos randomizados sobre a eficácia e segurança da BGS em doentes com cancro da mama com axila clinicamente negativa revelaram uma taxa de deteção do mesmo de aproximadamente 96%[6-10]. A taxa de FN variou em média entre 5% e 10%, com valor preditivo negativo (VPN) entre 92,3% e 98%[6-11]. Vários fatores mostraram ter impacto neste resultado, nomeadamente a experiência do cirurgião[9] e a técnica de deteção do gânglio[13], com a técnica dupla a revelar maior eficácia de deteção[12,13].

Os dados obtidos relativamente à taxa de FN, ao elevado VPN, à sobrevida global e livre de doença e à menor morbilidade, reduziram em cerca de 45% o número de esvaziamentos em doentes sem metastização ganglionar conhecida pré-operatoriamente[6-13]. Por isso, o esvaziamento axilar após diagnóstico de gânglio sentinela sem doença metastática não está recomendado[2,5,14].

Abordagem axilar em doentes com BGS positivo

Na primeira década desde a introdução da BGS, perante qualquer resultado positivo para doença metastática o tratamento *standard* era completar o esvaziamento axilar[15]. Contudo, a melhoria dos métodos de imagem, o desenvolvimento de tratamentos adjuvantes mais efetivos, o aperfeiçoamento do planeamento cirúrgico e o resultado de estudos retrospetivos foram ao longo do tempo interrogando quanto à necessidade da realização sistemática do esvaziamento axilar em todas as doentes com BGS positiva para doença metastática ganglionar[16-18]. Estes estudos demonstraram que nestas doentes, uma fração significativa (entre 20 a 50% se GS macrometastático) não apresentava envolvimento ganglionar axilar adicional, e, portanto, eram sujeitas a esvaziamento axilar desnecessário[16-19].

O principal e primeiro estudo prospetivo randomizado multicêntrico Z0011 do *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG)[20] identificou as doentes com BGS positivo e com possibilidade de omissão da realização da linfadenectomia axilar adicional sem prejuízo da taxa de sobrevida global e recorrência da doença. Foram incluídas doentes com cancro da mama invasivo clinicamente T1-2 (< 5cm), N0, M0, propostas para cirurgia conservadora da mama. Foram envolvidas 856 doentes com 1 a 2 GS positivos que foram randomizadas em 2 grupos, BGS isolada (446 doentes) vs BGS complementada pelo esvaziamento axilar nível I e II (445 doentes). Como terapêutica adjuvante, todas as doentes foram submetidas a radioterapia adjuvante com irradiação da glândula mamária com uma dose de 45-50Gy (frações de 1,8 a 2 Gy por dia) e terapêutica sistémica adjuvante que incluiu hormonoterapia ou quimioterapia adjuvante, conforme definido por oncologista.

Com tempo mediano de *follow-up* de 6,3 anos, os principais resultados do estudo[20] revelaram que as mulheres com cancro da mama invasivo clinicamente T1--T2 com 1 a 2 gânglios sentinela positivos submetidos a cirurgia conservadora e radioterapia seguida de terapêutica sistémica não beneficiaram de lindafenectomia axilar adicional para controlo loco-regional da doença e melhoria da sobrevida global e sobrevida livre de doença. Pelo risco da metastização locorregional tardia constituir uma preocupação, o estudo Z011 teve um prolongamento do tempo mediano de *follow-up* para aproximadamente 10 anos, continuando a não se verificar diferenças na sobrevida global e livre de doença e recorrência locorregional[21].

A falha na estratificação das doentes baseada no tamanho das metástases do GS foi uma limitação apontada ao Z011[22]. Os estudos randomizados multicêntricos IBGSG trial 23-01[22], *AATRM 048/13/2000 trial*[23] e *NSABP B32 trial*[6] revelaram que em doentes com GS micrometastático, a linfadenectomia seletiva do GS foi suficiente para controlo da doença locorregional e à distância, sem efeitos significativos na sobrevida global e livre de doença, em comparação com o esvaziamento axilar[6,22,23].

O estudo Z011 englobou um número reduzido de mulheres com idade inferior a 50 anos e tumores triplo negativos e não apresenta informação relativa ao *status* HER2, o que gera controvérsia quanto à possi-

bilidade de os resultados poderem ser aplicados a estes subgrupos de mulheres[24]. Um estudo prospetivo[25] incluiu 701 mulheres que cumprem os critérios de elegibilidade do estudo Z011, das quais 35% apresentavam tumores triplo negativos ou HER2 positivo ou idade inferior a 50 anos. Para este subgrupo de doentes, a taxa de esvaziamento axilar (14%vs15%) e as suas indicações foram equivalentes ao grupo controlo, com número adicional de gânglios positivos para doença metastática similar entre os grupos. Num follow-up mediano de 31 meses, não se verificou nenhum caso de recidiva axilar em ambos os grupos. Por isso, este estudo suporta a aplicabilidade dos resultados do ACOSOG Z011 a doentes que cumpram os seus critérios de elegibilidade clínica, independentemente do *status* hormonal do tumor, do HER2 e da idade da doente. Sustentando estes resultados, Alice Chung et al[26] e Yi et al[27] também demonstraram que estes fatores não constituem fatores preditores significativos para o esvaziamento axilar, demonstrando taxas de sobrevivência semelhantes e ausência de recorrência regional entre as doentes submetidas à BGS isolada ou complementada com o esvaziamento axilar.

Outra controvérsia apontada ao estudo Z011 foram as variações encontradas no protocolo de radioterapia adjuvante, com doentes inclusivamente a realizar concomitantemente radioterapia axilar.

Apesar da violação do protocolo ter ocorrido em frequência comparável em ambos os grupos, esta não teve impacto na sobrevida global e taxas de recorrência[20]. Os estudos randomizados multicêntricos NCIC MA. 20 trial[28] e EORTC 22922/10925 trial[29] que englobaram 1832 e 4004 doentes com cancro da mama elegíveis para o Z011, respetivamente, demonstraram que a adição de irradiação ganglionar regional à irradiação total da glândula mamária não melhorou a sobrevida global, mas reduziu a taxa de recorrência locorregional. Consequentemente, verificou-se também um aumento significativo dos efeitos adversos, nomeadamente patologia cardíaca, pneumonites agudas, linfedema, fibrose subcutânea, entre outros[28,29]. Conclui-se assim, que às doentes que cumprem os critérios de eligibilidade Z011, não deve ser realizada por rotina RT ganglionar regional, mas esta pode ser benéfica em algumas doentes com base no seu perfil de risco de recorrência global, pelo que a decisão deve ser individualizada e após discussão multidisciplinar.

Por sua vez, o estudo randomizado multicêntrico AMAROS[30] demonstrou que em detrimento do esvaziamento axilar, a RT axilar pode constituir uma opção válida em doentes que não cumprem totalmente os critérios Z011 e com BGS positiva, sem compromisso da sobrevida e controlo locorregional da doença e com menor morbilidade[28].

Desde a publicação dos resultados do estudo Z011, os mesmos têm sido aplicados na maioria das instituições e *guidelines*[2,5,14]. O algoritmo representado na Figura 1 representa esquematicamente as recomendações das principais sociedades internacionais[2,5,14].

A técnica OSNA no cancro da mama inicial

Numa era em que a BGS assume um papel fundamental na predição do *status* ganglionar axilar, tornou-se fundamental otimizar o *timing* e as técnicas de estudo do GS.

O estudo intra-operatório (IO) do GS tem a principal vantagem de permitir a realização do EA quando indicado no mesmo tempo cirúrgico[19,31], otimizando recursos e custos e minimizando a morbilidade associada à necessidade de dois procedimentos cirúrgicos. Contudo, como principal limitação considera-se a baixa sensibilidade diagnóstica dos principais métodos convencionais de estudo IO do GS, essencialmente as técnicas citológicas e análise por cortes de congelação, com uma sensibilidade global de 63% e 73%, respetivamente[19,31-33]. A baixa sensibilidade destas técnicas traduz-se numa taxa de FN que pode atingir os 25%, podendo ser superior na presença de micrometástases e carcinomas lobulares primários, pelo padrão de crescimento infiltrativo com células pouco coesas[31].

One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) é uma técnica de biologia molecular automatizada para avaliação da presença de doença metastática no GS. É uma variante da técnica de PCR que utiliza a tecnologia *rapid nucleic acid amplification technology* (RT-LAMP) como método de amplificação de ácidos nucleicos para deteção e quantificação do nível de mRNA do gene que codifica a CK19[34], um marcador celular epitelial ductal expresso em pelo menos 95% dos cancros da mama[31,34]. O protocolo para a utilização do OSNA foi desenvolvido por Tsujimoto et al[34] em 2007, reportando uma taxa de concordância de 98.3% entre o número de cópias de mRNA CK19/uL e o tamanho do foco metastático do GS, permitindo distinguir micrometástases de macrometástases, com importantes implicações terapêuticas. A presença de pelo menos 5000 cópias/uL corresponde a foco macrometastático (>2mm) e entre 250 e 4999 cópias/uL a foco micrometastático (0.2-2mm). Número de cópias inferior a 250/uL equivale a foco não metastático ou com células tumorais isoladas[34]. Um estu-

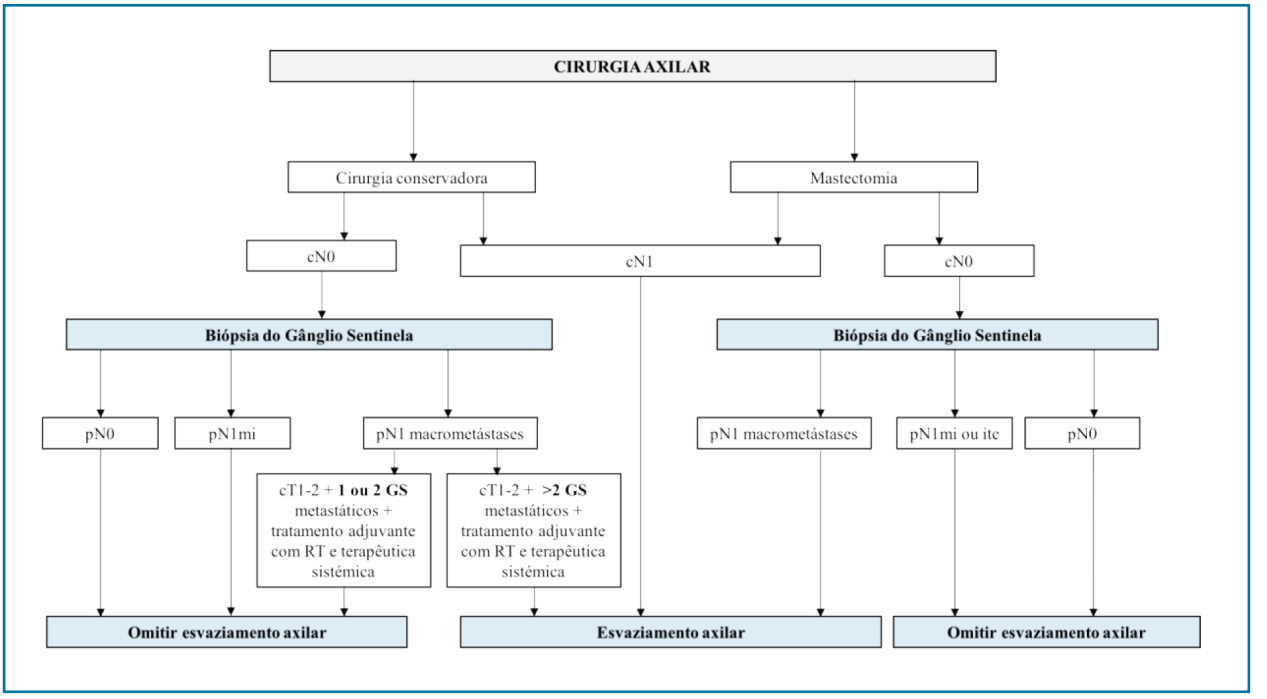


FIGURA 1. Algoritmo da cirurgia axilar no cancro da mama invasivo

do de revisão englobando 17 estudos mostrou que o OSNA apresenta uma elevada especificidade, alta taxa de concordância e elevado VPN, verificando-se na análise agrupada 94,8%, 93,8% e 97,6%, respetivamente[35]. Numa meta-análise mais recente que englobou 19 estudos (6657 GS)[36], a sensibilidade e especificidade da técnica para a deteção da totalidade das metástases ganglionares foram 90% e 96%, respetivamente. Para a deteção de macrometástases, a sensibilidade e especificidade foram 85% e 98%, respetivamente. Estes resultados revelam que este método tem uma eficácia diagnóstica comparável ao método histopatológico convencional no estudo do GS, incluindo na deteção de macrometástases, constituindo assim um método alternativo a este. O elevado VPN evidencia que o EA pode ser seguramente omitido em doentes com GS negativo para doença metastática pelo método OSNA[34-36]. Sendo o OSNA uma técnica automatizada e independente do patologista, tem claras vantagens na standardização, reprodutibilidade, objetividade e evita erros subjetivos dependentes de operador[37]. Outra vantagem é o tempo médio de obtenção de resultados descrito entre 30 a 40 minutos, considerado aceitável para o estudo IO do GS[35]. Em comparação aos métodos convencionais de estudo IO do GS, o OSNA tem uma sensibilidade diagnóstica superior à análise por cortes de congelação e às técnicas citológicas[38]. Na identificação de GS com micrometástases, a eficácia diagnóstica do OSNA foi também superior[38].

Assim, nesta era pós-Z011, o OSNA revelou-se uma técnica de interesse no estudo IO e em diferido do GS, pelas vantagens já apontadas mas, sobretudo, pela sua capacidade diagnóstica semelhante ao estudo histológico convencional e melhor que as técnicas IO convencionais[34-38].

Em 2013, foi introduzido o conceito de carga tumoral total (*Total Tumour Load- TTL),* que traduz a quantidade total de cópias mRNA CK19 em todos os GS positivos[39]. Desde então, vários autores demonstraram que a carga tumoral total pode ser usada como fator preditor independente do envolvimento ganglionar axilar extra-GS, tornando o método OSNA uma ferramenta eficaz na tomada de decisões intra-operatórias em doentes com BGS positiva[37,39-43,44]. Contudo, o *cut-off* da carga tumoral total que determina a realização do EA não é ainda consensual. C. Nabais et al[37] definiu o *cut-off* de 19 000 cópias/uL, com uma sensibilidade de 73,3%, especificidade 74,4% e VPN 88,9%. Peg V et al[39] reportou resultados semelhantes para um *cut-off* de 15.000 cópias/uL. Recentemente, o estudo português Porttle[43], multicêntrico e retrospetivo, demonstrou que o *cut-off* de 30 000 cópias/uL constitui um fa-

tor preditor independente de doença ganglionar metastática extra-GS (OR 2,84, p<0,001). Comparando com outros *cut-offs* e outros modelos preditores, o *cut-off* 30 000 cópias/uL foi identificado como aquele que maximiza a sensibilidade e especificidade diagnóstica e, por isso, foi considerado um *cut-off* seguro e equilibrado para decidir completar o EA[43].

O OSNA apresenta algumas limitações, nomeadamente a incapacidade de armazenamento de material ganglionar para estudo histológico posterior, impossibilitando a informação relativa à à extensão extra-capsular da metástase ganglionar e à coexistência de outras lesões que podem originar resultados falso positivos[44,45]. Por outro lado, o OSNA não é aplicável a tumores sem expressão de CK19, o que ocorre numa incidência inferior a 5%[44,45]. Além disso, 30% dos cancros da mama triplos-negativos não expressam CK19[44]. Por isso, torna-se essencial a pesquisa por imuno-histoquímica da expressão de CK19 no tumor primário previamente à BGS para determinar a possibilidade de utilização desta técnica molecular[44].

CIRURGIA AXILAR APÓS QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE (QTNA)

Um *downstaging* do envolvimento metastático ganglionar verifica-se em 30 a 40% dos doentes tratados com QTNA[19]. Com este conhecimento, torna-se possível uma diminuição da extensão da cirurgia axilar com possibilidade de BGS em doentes com doença ganglionar axilar residual após QTNA[19,46]. Várias meta-análises demonstraram que a BGS após QTNA revelou uma taxa de deteção do GS em média superior a 90% e taxa de FN de cerca de 10%[47,48,49].

Doentes cN0 pré-QTNA

Estudos que avaliaram a eficácia diagnóstica da BGS pós-QTNA, especificamente neste subgrupo de doentes, revelaram taxas de deteção do GS e de FN similares às encontradas em doentes submetidos à BGS no contexto de cirurgia primária do cancro da mama, independentemente das técnicas de pesquisa e estudo histológico do GS[46,50]. Portanto, conclui-se que a BGS pode ser realizada com segurança após QTNA em doentes cN0 e em doentes com BGS negativa pode-se omitir a cirurgia axilar adicional [5,31,46,50] (Figura 2).

Doentes cN+ pré-QTNA

Um foco importante de investigação tem sido o papel da BGS após QTNA em doentes que apresentam metástases ganglionares axilares na apresentação inicial. A taxa predefinida ótima de identificação do GS e de FN é de 90% e inferior a 10%, respetivamente[46]. Os estudos randomizados SENTINA, ACOSOG Z1071e SN FNAC revelaram taxas de FN entre 13 e 14% e taxas de deteção do GS entre 80,1% e 92,9%[51-53]. Quando pelos menos três GS foram identificados, a taxa de FN foi inferior a 10% (FN 7-9% ≥3 GS, 19-21% 2GS)[51,52]. Por outro lado, a utilização de técnica dupla no mapeamento do GS demonstrou também reduzir significativamente a taxa de FN no estudo ACOSOG Z1071[52]. Quando se combinou a realização de ecografia à BGS após QTNA, verificou-se que na combinação das duas técnicas a taxa de FN foi de 9,8%[52].

Desta forma, a BGS demonstrou ser vantajosa, nomeadamente quando se utiliza a técnica dupla de pesquisa do GS, quando são examinados três GS e quando a ecografia pós-QTNA não mostra gânglios axilares suspeitos, resultando numa taxa de FN clinicamente aceitável[31,46]. A necessidade de identificação de pelo menos 3 GS para um estadiamento axilar pós-QTNA eficaz potencialmente limita a utilização da BGS, uma vez que em mais de dois terços dos casos são identificados menos que 3 GS[54]. Nos estudos ACOSOG Z1071 e SENTINA só em 56% e 34% dos doentes foram removidos pelos menos 3 GS[51,52]. Como alternativa, foram desenvolvidos métodos que incluem a marcação por clip ou tatuagem de gânglios axilares anormais no momento da biópsia prévia à QTNA, para permitir a localização e a excisão do gânglio metastático conhecido após a QTNA[31,46]. Esta estratégia em combinação com a BGS permite uma taxa de FN inferior a 5%[31,46].

Para doentes cN+ pré-QTNA que permanecem com axila clinicamente positiva após QTNA (cN+), o esvaziamento axilar é considerado a abordagem terapêutica *standard*, incluindo aqueles com micrometástases[5,31,46]. No entanto, está a ser estudada a hipótese de a RT axilar poder fornecer controlo regional da doença comparável ao EA em doentes com doença residual axilar no GS[31,46]. O estudo randomizado controlado Alliance A011202 que se encontra em curso irá comparar a recorrência locorregional, sobrevida global e desenvolvimento de linfedema do braço nos doentes submetidos a EA vs RT axilar após BGS positivo para doença residual[55].

Para doentes que convertem de cN+ em cN0 após QTNA, é controversa a omissão do esvaziamento axilar, sobretudo pela falta de estudos prospetivos que

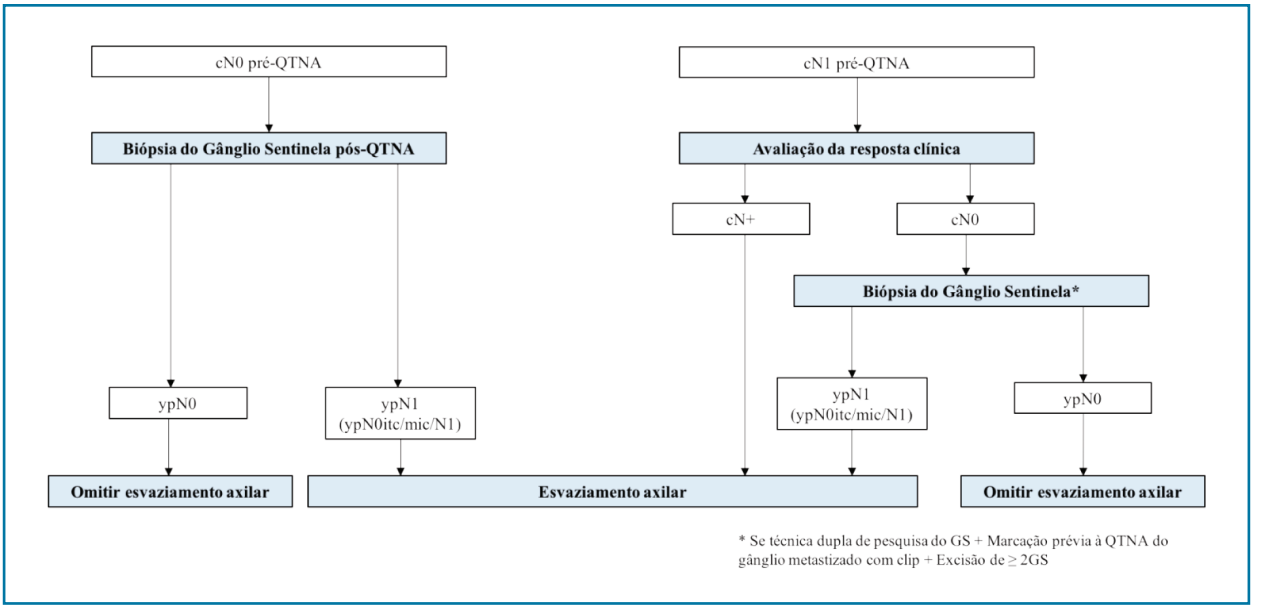


FIGURA 2. Algoritmo da cirurgia axilar no contexto de QTNA no Cancro da Mama

avaliem a taxa de recorrência ganglionar[31,46,51-53]. *Galimbert et al*, num estudo retrospetivo englobou 396 doentes cT1-4, cN0/1/2 que se tornaram ou mantiveram-se cN0 após QTNA e realizaram BGS sem realização de EA posterior se BGS negativa. Após um *follow-up* mediano de 61 meses, a sobrevida global aos 5 anos foi de 93,3% naqueles cN0 inicialmente e 86,3% naqueles inicialmente cN1-2. Recorrência axilar ocorreu em apenas 1 doente (0,7%) inicialmente cN1-2[56]. Estes resultados sugerem que a BGS é aceitável em doentes cN1-2 que se tornaram cN0 após QTNA após combinação de várias técnicas que minimizem a taxa de FN, nomeadamente mapeamento duplo, identificação de pelo menos 2 GS, marcação ganglionar previamente à QTNA e realização de ecografia axilar pós QTNA[31,46,56]. As recomendações atuais consideram também a omissão do esvaziamento axilar nestes casos desde que garantidas medidas que minimizem a taxa de FN[5]. Se não for possível garantir estas estratégias e nos casos em que existe doença metastática no GS, incluindo ITC e micrometástases, está indicado completar o EA[5,31,46] (Figura 2).

A técnica OSNA após quimioterapia neoadjuvante

A eficácia diagnóstica do estudo IO convencional do GS pós-QTNA parece ser comparável aos casos de estudo IO do BGS na cirurgia primária[46]. Contudo, a eficácia diagnóstica da técnica OSNA nestas doentes tem sido demonstrada ser menor no estudo IO do GS[57]. Takamoto K et al. descreve uma sensibilidade de cerca de 75% com especificidade de 91,2%[57]. As principais razões apontadas para a baixa sensibilidade da técnica OSNA no estudo do GS após QTNA são as mudanças histopatológicas severas provocadas pela QTNA, incluindo fibrose estromal e elastose, e a redução da expressão de CK19 induzida pela QTNA, que sugerem que a maioria das micrometástases dos GS podem não ser detetadas pelo método OSNA[57]. Por estes achados e a necessidade de mais estudos incluindo este grupo de doentes, atualmente não está recomendada a sua utilização neste contexto. Achados morfológicos mínimos ou incertos mais frequentes após QTNA são melhor avaliados com o método histopatológico convencional com recurso a imuno-histoquímica[19,46].

CONCLUSÃO

Em resumo, nas últimas décadas assistimos a um avanço significativo na abordagem da axila no cancro da mama, resultando em menos esvaziamentos axilares em grupos específicos de doentes. Também nas técnicas de estudo do GS, o método OSNA demonstrou ser uma técnica eficaz com papel prognóstico importan-

te. Contudo, ainda se aguardam resultados para refinar a abordagem da axila de doentes com BGS positiva que não foram incluídos, sub-representados ou não especificados nos ensaios clínicos mencionados.

Por último, a utilização da BGS em doentes com cancro da mama submetidos a QTNA está a evoluir. A BGS parece ser um método adequado de estadiamento axilar para pacientes que são cN0 pré-QTNA e estudos mostram que pode ser adequado para pacientes selecionados cN+ pré-QTNA que se convertem em cN0 após o tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Maguire A, Brogi E. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma A Paradigm Shift. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140(8): 791–798. doi:10.5858/arpa.2015-0140-RA.

2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.

3. Eleftherios P Mamounas, Thorsten Kuehn, Emiel J T Rutgers, Gunter von Minckwitz. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. The Lancet 2017. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31451-4

4. Ismail Jatoi, John R Benson, Masakazu Toi. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. Lancet Oncol 2016; 17: e430–41.

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2020 — January 15, 2020

6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2

7. Umberto Veronesi, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, Alberto Luini et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. Lancet Oncol 2006; 7: 983–90. DOI: 10.1016/s1470-2045(06)70947-0

8. Smith MJ, Gill PG, Wetzig N, Sourjina T, Gebski V, Ung O et al. Comparing patients' and clinicians' assessment of outcomes in a randomised trial of sentinel node biopsy for breast cancer (the RACS SNAC trial). Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(1):99-109. doi: 10.1007/s10549-008-0202-3. Epub 2008 Oct 17

9. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599–609.

10. Giorgio Zavagno, Gian Luca De Salvo, Giuliano Scalco, Fernando Bozza et al. A Randomized Clinical Trial on Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer. Results of the Sentinella/GIVOM Trial. Annals of Surgery 2008.

11. Shi Wei, Ira J. Bleiweiss, Chandandeep Nagi, Shabnam Jaffer. Characteristics of Breast Carcinoma Cases With False-Negative Sentinel Lymph Nodes. Clinical Breast Cancer 2014. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.12.009

12. Ismail Jatoi, John R Benson, Masakazu Toi. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. Lancet Oncol 2016; 17: e430–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30311-4

13. Sarah Pesek, Taka Ashikaga Lars Erik Krag, David Krag. The False-Negative Rate of Sentinel Node Biopsy in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. World J Surg (2012) 36: 2239–2251 DOI 10.1007/s00268-012-1623-z

14. Gary H. Lyman, Mark R. Somerfield, Linda D. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol (2016) 35:561-564. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0947

15. Miraj Shah-Khan, and Judy C. Boughey. Evolution of Axillary Nodal Staging in Breast Cancer: Clinical Implications of the ACOSOG Z0011 Trial. Cancer Control (2012).

16. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? Breast Cancer Res Treat 2011, in press. doi: 10.1007/s10549-011-1486-1482.

17. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):2946-53. doi: 10.1200JCO.2008.19.5750.

18. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. Ann Surg Oncol 2010;17(Suppl 3):343–351.

19. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. Histopathology. 2016 Jan;68(1):152-67. doi: 10.1111/his.12853.

20. Armando E. Giuliano, Karla Ballman, Linda McCall, Peter Beitsch. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: Long-Term Follow-Up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016; 264(3): 413–420. doi:10.1097/SLA.0000000000001863.

21. Armando E. Giuliano, Karla V. Ballman, Linda McCall, Peter D. Beitsch. 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. AMA. 2017 September 12; 318(10): 918–926. doi:10.1001/jama.2017.11470.

22. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel- node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14:297.

23. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. Ann Surg Oncol. 2013 Jan;20(1):120-7. doi: 10.1245/s10434-012-2569-y. Epub 2012 Sep 7.

24. Shah-Khan M & Boughey JC. Evolution of axillary nodal

staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. Cancer Control. 2012 Oct;19(4):267-276.

25. Mamtani A, Patil S, Van Zee KJ, Cody HS, et al. Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3481-3486. doi: 10.1245/s10434-016-5259-3.

26. Chung A, Gangi A, Mirocha J, Giuliano A. Applicability of the ACOSOG Z0011 criteria in women with high-risk node-positive breast cancer undergoing breast conserving surgery. Ann Surg Oncol. 2015 Apr;22(4):1128-32. doi: 10.1245/s10434-014-4090-y.

27. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. J Am Coll Surg. 2013;216: 105–113.

28. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 23;373(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.

29. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N Engl J Med. 2015;373(4):317-327.

30. Mila Donker, Geertjan van Tienhoven, Marieke E Straver, Philip Meijnen, Cornelis J H van de Velde 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. Lancet Oncol. 2014 November ; 15(12): 1303–1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7.

31. M.E.M. van der Noordaa, M.T.F.D. Vrancken Peeters, E.J.T. Rutgers. The intraoperative assessment of sentinel nodes e Standards and controversies. The Breast 34 (2017) S64eS69

32. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. Br J Surg 2005;92(9):1068e80.

33. Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA, et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. Cancer 2011;117(2):250e8.

34. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2007;13(16): 4807e16.

35. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification (OSNA): where do we go with it? Int J Clin Oncol. 2017 Feb;22(1):3-10. doi: 10.1007/s10147-016-1030-9.

36. Shi F, Liang Z, Zhang Q, Wang C, Liu X. The performance of one-step nucleic acid amplification assay for intraoperative detection of sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer: An updated meta-analysis. Breast. 2018 Jun;39:39-45. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.005.

37. Nabais C, Figueiredo J, Lopes P, Martins M, Araújo A. Total tumor load assessed by one-step nucleic acid amplification assay as an intraoperative predictor for non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer. Breast. 2017 Apr;32:33-36. doi: 10.1016/j.breast.2016.12.011.

38. Wang YS, Ou-yang T, Wu J, Liu YH, Cao XC, Sun X, Fu L, Liao N, Yang WT, Zhong WX, Lu AP. Comparative study of one-step nucleic acid amplification assay, frozen section, and touch imprint cytology for intraoperative assessment of breast sentinel lymph node in Chinese patients. Cancer Sci. 2012 Nov;103(11):1989-93. doi: 10.1111/cas.12001.

39. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2013 May;139(1):87-93. doi: 10.1007/s10549-013-2524-z

40. I. Rubio, M. Espinosa-Bravo, M. Rodrigo, et al., Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid ampli cation as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients, Breast Canc. Res. Treat. 147 (2014) 371–380.

41. K. Shimazu, N. Sato, A. Ogiya, et al., Intraoperative nomograms, based on One-Step Nucleic Acid Ampli cation, for prediction of non-sentinel node metastasis and four or more axillary node metastases in breast cancer patients with sentinel node metastasis, Ann. Surg. Oncol. 25 (2018) 2603–2611.

42. D. Sa-nguanraksa, E. O-charoenrat, A. Kulprom, et al., Nomogram to predict non- sentinel lymph node status using total tumor load determined by one-step nucleic acid ampli cation: rst report from Thailand, Breast Canc. 26 (2019) 471–477.

43. Jose Luis Fougo, Isabel Amendoeira, Maria Jose Brito, Ana Paula Correia, Ana Gonçalves. Sentinel node total tumour load as a predictive factor for non-sentinel node status in early breast cancer patients – The porttle study. Surgical Oncology 32 (2020) 108–114

44. Shi F, Liang Z, Zhang Q, Wang C, Liu X. The performance of one-step nucleic acid amplification assay for intraoperative detection of sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer: An updated meta-analysis. Breast. 2018 Jun;39:39-45. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.005. Epub 2018 Mar 22

45. Osako T, Iwase T, Kimura K, Horii R, Akiyama F. Sentinel node tumour burden quantified based on cytokeratin 19 mRNA copy number predicts non-sentinel node metastases in breast cancer: molecular whole-node analysis of all removed nodes. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1187-95. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.022.

46. Melissa Pilewskie and Monica Morrow. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA Oncol. 2017 April 01; 3(4): 549–555. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4163

47. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, Monninkhof EM, van Diest PJ. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer. 2009 Dec;45(18):3124-30. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.001.

48. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preopera- tive chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg. 2006; 93:539–546.

49. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadju- vant chemotherapy – systematic review and meta analysis. Acad Radiol. 2009; 16:551–563

50. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Sep 8;11(9):e0162605.

doi: 10.1371/journal.pone.0162605

51. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. Jun; 2013 14(7):609–618.

52. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. Oct 9; 2013 310(14):1455–1461.

53. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. Jan 20; 2015 33(3): 258–264.

54. Laws A, Hughes ME, Hu J, Barry WT, Dominici L, Nakhlis F, Barbie T et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2019 Nov;26(12):3846-3855. doi: 10.1245/s10434-019-07515-4.

55. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2013. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy (ALLIANCE A011202). ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2016 Jun 29] Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094 NLM Identifier: NCT01901094

56. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol. 2016 Mar;42(3):361-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.019.

57. Takamoto K, Shimazu K, Naoi Y, Shimomura A, Shimoda M, Kagara N, Kim SJ, Tamaki Y, Noguchi S. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2016 Jan;23(1):78-86. doi: 10.1245/s10434-015-4693-y.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Ângela Rodrigues
E-mail: angela.reisrodrigues@gmail.com

RECEBIDO EM: 17/04/2020
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 06/01/2021