



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Valor da pesquisa de linfonodo sentinela no câncer de
mama: revisão sistemática da literatura**

Thyanne Requião Rocha

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Rocha, Thyanne Requião
R672 Valor da pesquisa de linfonodo sentinela no câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura / Thyanne Requião Rocha. Salvador: TR Rocha, 2015.

viii, 41 fls.

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Câncer de mama. 2. Linfonodo sentinela. 3. Sobrevida. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 618.19-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Valor da pesquisa de linfonodo sentinela no câncer de mama: revisão sistemática da literatura

Thyanne Requião Rocha

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Valor da pesquisa de linfonodo sentinela: uma revisão sistemática da literatura*, de **Thayanne Requião Rocha**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia (DEPMD) da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia (DAC) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria da Gloria Bomfim Arruda**, Professora do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Clara Mônica Lima**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

"Tudo, aliás, é a ponta de um mistério. Inclusive os fatos. Ou a ausência deles. Duvida? Quando nada acontece, há um milagre que não estamos vendo."
(extraído do conto "O espelho", de **João Guimarães Rosa**)

Aos meus avós, **Edna e**
Antonio

EQUIPE

- Thayanne Requião Rocha, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: trrequiao@hotmail.com;
- Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, pela atenção e disponibilidade.
- ◆ À **Rebeca Fonsêca Pitta**, minha colega, Faculdade de Medicina da Bahia, pela disponibilidade e ajuda na confecção deste trabalho.
- ◆ À **Eveline Xavier**, minha colega, Faculdade de Medicina da Bahia, por dedicar parte do seu tempo ao esclarecimento de dúvidas.
- ◆ À **Aline Soares**, minha colega, Faculdade de Medicina da Bahia, pelo paciente trabalho de revisão da redação.
- ◆ À **Paloma Campos**, minha amiga, pelo apoio e contribuição.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS	2
ÍNDICE DE SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. REVISÃO DA LITERATURA	7
IV.1. Câncer de mama	7
IV.1.1. Epidemiologia	7
IV.1.2. Etiologia e patogenia	7
IV.1.3. Fatores de risco	8
IV.1.4. Fatores que interferem no prognóstico e sobrevida	9
V. METODOLOGIA	14
VI. RESULTADOS	18
VII. DISCUSSÃO	28
VIII. CONCLUSÕES	31
IX. SUMMARY	32
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XI. ANEXO	38
ANEXO I: Lista dos artigos previamente incluídos para leitura completa	39

ÍNDICE DE QUADROS

QUADROS

QUADRO I. Estratégias de busca.	15
QUADRO II. Critérios de verificação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para a revisão da literatura.	17
QUADRO 1. Síntese dos artigos selecionados.	18
QUADRO 2. Síntese dos 12 trabalhos selecionados, quanto aos indicadores principais estudados nos mesmos.	25

ÍNDICE DE SIGLAS

AD – Dissecção axilar
ALND – Dissecção axilar de linfonodos
AR – Recorrência axilar
BLS – Biópsia de linfonodo sentinela
CM – Câncer de mama
DFS – Sobrevida livre de doença
DMFS – Sobrevida livre de metástase a distância
ER – Receptor de estrogênio
LS – Linfonodo sentinela
OS – Sobrevida global
RP – Receptor de progesterona
SLN – Linfonodo sentinela
SLND – Dissecção de linfonodo sentinela

I. RESUMO

VALOR DA PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA. O câncer de mama ocupa o primeiro lugar em causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo. Sabe-se que o tamanho do tumor, grau nuclear, presença de marcadores tumorais, status dos receptores hormonais e dos linfonodos influenciam na sobrevida do paciente. Estudos recentes têm questionado o valor da pesquisa de linfonodo sentinela. **Objetivo:** Avaliar o papel do linfonodo sentinela na determinação do prognóstico nos pacientes com câncer de mama. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura por meio dos bancos de dados Medline, Lilacs, Scopus, Web of Knowledge, Scielo e Cochrane Library. Usou-se também busca ativa de artigos nas referências dos artigos anteriormente encontrados. Os dados foram extraídos de ensaios clínicos e *coortes* publicados nos últimos 5 anos. **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos que somam uma população estudada de 25.660 pessoas. Destes, 8 são ensaios clínicos randomizados e 4 *coortes*. Não houve alteração na sobrevida dos pacientes após pesquisa de linfonodo sentinela através da biópsia e da dissecação linfonodal. **Discussão:** Os estudos que compararam grupos de pacientes com câncer de mama com linfonodo sentinela positivo que realizaram esvaziamento axilar com aqueles que não realizaram esvaziamento axilar, mostraram não haver aumento de sobrevida e de taxa livre de doença naqueles que realizaram o esvaziamento. Estudo em que o receptor de estrogênio (ER) negativo foi usado como critério para tratamento com quimioterapia, a sobrevida não foi pior do que aqueles pacientes que tiveram o tratamento guiado pela informação obtida com linfonodo sentinela. **Conclusões:** Nos pacientes com câncer de mama em estágio inicial (T1, T2, N0), a dissecação de linfonodo sentinela mostrou-se superior à dissecação axilar (ALND), sem qualquer piora na sobrevida. O linfonodo, mesmo quando positivo, não significa que vai alterar a sobrevida de forma significativa em relação à informação que obtemos com ER. Quando negativo, não garante que não haverá metástase posteriormente. Mais estudos são necessários no sentido de avaliar se o acompanhamento clínico e a análise biológica do tumor seriam suficientes para prever prognóstico.

Palavras chave: 1. Câncer de mama; 2. Linfonodo sentinela; 3. Sobrevida.

II. OBJETIVOS

Principal:

Avaliar o papel do linfonodo sentinela na determinação do prognóstico nos pacientes com câncer de mama.

Secundário:

Avaliar se o esvaziamento axilar após pesquisa de linfonodo sentinela positivo tem impacto na sobrevida.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres, quando se exclui os casos de câncer de pele não melanoma. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou o número de novos casos de câncer em uma taxa bruta de incidência por 100 mil habitantes. Segundo a edição Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil e o INCA, haveria um número de aproximadamente 576 mil novos casos no período de 2014/2015. Relacionando-se apenas ao câncer de mama feminina, a incidência giraria em torno de 75 mil novos casos. Devido à alta incidência, considera-se o câncer um problema de saúde pública que demanda estratégias que visam sua prevenção, diagnóstico precoce e, conseqüentemente, aumento de sobrevida (Brasil, 2014).

Um dos fatores prognósticos bem estabelecidos é a pesquisa de linfonodo sentinela. Muitos estudos demonstraram o quanto a cirurgia axilar retém seu papel no controle local da doença em pacientes com comprometimento dos linfonodos clinicamente evidente (Schwartz et al., 2001). No entanto, os resultados de um estudo realizado por Agresti et al. (2014) forneceram evidência de que algumas características biológicas do tumor primário são suficientes para orientação do tratamento adjuvante, não havendo a necessidade de se realizar uma pesquisa linfonodal. Neste estudo randomizado, apontou-se também que o aumento de sobrevida não foi significativo no grupo que realizou tratamento axilar quando comparado àquele que não realizou tratamento axilar.

Como todos os procedimentos indicados no momento do diagnóstico e tratamento de um paciente devem influenciar no aumento da sobrevida por redução da mortalidade global e o tempo de vida livre de doença, observou-se, então, a necessidade de realizar revisão sistemática da literatura com enfoque na pesquisa de linfonodo sentinela no aumento da sobrevida.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Câncer de mama

O câncer de mama (CM) é uma neoplasia de grande incidência, considerada um problema de saúde pública. Ocupa o primeiro lugar em causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo. É uma doença heterogênea com largo espectro de tipos histológicos que se agrupam em grupos principais com importantes aspectos biológicos e clínicos (Kumar et al., 2010).

IV.1.1 Epidemiologia

Em 2008, surgiram aproximadamente 1.38 milhões de novos casos em todo o mundo (Ferlay et al., 2008). Martins et al. (2009) realizaram um estudo retrospectivo visando avaliar o perfil epidemiológico do câncer de mama em mulheres residentes em Goiânia (Goiás, Brasil) entre 1989 e 2003 e observaram um aumento do número de casos de câncer de mama na ordem de 249% no período de 1999-2003 quando comparado ao período de 1989-1993. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil) estima para o biênio 2014/2015 aproximadamente 576 mil casos novos de câncer no Brasil, destes 75 mil são de novos casos de câncer de mama (Brasil, 2014).

IV.1.2. Etiologia e patogenia

Os carcinomas mamários são divididos em tipos esporádico e hereditário, estando o primeiro provavelmente relacionado à exposição hormonal e o segundo a mutações. Acredita-se que a herança de um gene ou de genes suscetíveis à mutação é a causa primária de cerca de 12% dos cânceres de mama. As mutações em BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por aproximadamente 3% de todos os CM, por exemplo. No que diz respeito ao câncer de mama esporádico, os maiores fatores de risco estão relacionados à exposição hormonal que estimula crescimento de mamas, ciclos menstruais, gravidez, além de guiar ciclos de proliferação que expõem este DNA ao risco de mutações. Com relação a classificação, cerca de 95% dos CM são adenocarcinomas que são divididos em carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos. Os

primeiros apresentam uma proliferação neoplásica limitada aos ductos e lóbulos pela membrana basal. Nos carcinomas invasivos, no entanto, há invasão da membrana basal para o estroma com potencial invasão de vasos (Kumar et al., 2010).

IV.1.3. Fatores de risco

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama já são conhecidos e variam desde história pessoal, predisposição genética, história familiar e hábitos de vida. Siegel et al. (2013) mostraram que, nos Estados Unidos, a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de mama cresce com a idade. O risco de CM é 1 em cada 202 desde o nascimento até a idade de 39 anos, 1 em cada 26 dos 40-59 anos e, na faixa dos 60-69 anos, a chance é de 1 em cada 28. Em mulheres com história familiar positiva para câncer de mama, Colditz et al. (2012) em estudo prospectivo com enfermeiras (Nurses' Health Study) observaram que as mulheres em que a mãe foi diagnosticada com CM antes dos cinquenta anos de idade tiveram um risco relativo ajustado de 1,69. Dessa forma as mulheres com mães diagnosticadas aos 50 anos ou mais tiveram um risco relativo de 1,37 quando comparadas com as mulheres sem histórico familiar de câncer de mama.

A idade da menarca, a paridade e a idade de início da menopausa são também fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Em estudo prospectivo, observou-se que mulheres com menarca aos treze anos ou menos têm quase duas vezes mais chance de desenvolver a neoplasia. Quanto a paridade, nulíparas têm um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama em comparação com mulheres múltíparas (Rosner et al., 1994). Mulheres que tem o início da menopausa retardado apresentam um risco aumentado de desenvolverem esta neoplasia, de forma que a cada ano de atraso no início da menopausa confere um risco aumentado em 3% e a cada cinco anos de atraso, desde o início da menopausa, há um aumento de 17% da chance de desenvolverem câncer de mama (Ritte et al., 2012).

Sabe-se que a predisposição genética confere a algumas mulheres uma chance aumentada ao desenvolvimento de câncer. Mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2 apresentam uma chance que varia de 65% a 81% para o primeiro e 45% a 85% para o

segundo de desenvolverem neoplasia ao longo da vida. Genes de risco moderado incluindo ATM, CHEK2, BRCA2, BRIP1 e PALB2 conferem um risco de 20% a 40% (Thompson et al., 2005; Seal et al., 2006; Wong et al., 2011).

No que diz respeito ao estilo de vida, sabe-se que o consumo de álcool, a atividade física e a obesidade são fatores que influenciam positiva ou negativamente nesta doença (Shah R et al., 2014). O consumo excessivo de álcool tem sido associado com o aumento do risco de câncer de mama que é estatisticamente significativo em níveis a partir de 5,0-9,9 g/dia (Chen WY et al., 2011). A atividade física, no entanto, parece conferir um fator protetor ao câncer de mama, de forma que as atividades físicas moderada e vigorosa estão associada a uma redução de 2% e 5%, respectivamente, no risco do desenvolvimento de CM (Wu Y et al., 2013). A obesidade, especialmente em mulheres pós-menopausa, tem também mostrado um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama (Lahmann PH et al., 2004).

VI.1.4. Fatores que interferem no prognóstico e sobrevida

Fatores prognósticos que influenciam na sobrevida global em câncer de mama são: o tamanho do tumor, o grau nuclear, a presença de marcadores tumorais e o status dos receptores hormonais e dos linfonodos (Pedersen et al., 2004).

O tamanho do tumor tem uma estreita relação com a terapêutica indicada e o prognóstico. Encontra-se diretamente relacionado ao risco de recidiva, desta forma, quanto maior o diâmetro, maior a chance de recidiva e pior o prognóstico. No tocante a relação com metástase em linfonodos axilares, estudos mostram que há uma maior chance de desenvolvimento de metástase naqueles que apresentam um maior diâmetro do tumor. Além disso, esta variável se torna o mais importante fator prognóstico em pacientes com câncer de mama linfonodo negativo (Rosen et al., 1989).

O Sistema TNM é o mais usado para a classificação de tumores malignos e a descrição de sua extensão anatômica, desenvolvido e publicado pela União Internacional contra o Câncer – UICC. Neste sistema, avalia-se o tumor primário, os linfonodos e a metástase a distância (Virginillo et al., 2012). Quanto aos tumores

primários, múltiplos e sincrônicos em uma única mama, o tumor com a maior categoria T deve ser usado para a classificação. Quando bilaterais e simultâneos, devem ser classificados de forma independente (Greene et al., 2002).

Com o avanço da ciência clínica e laboratorial e as recentes descobertas quanto aos subtipos de câncer de mama, há dúvidas sobre a relevância do estadiamento TNM como um fator preditivo para orientar terapêutica específica por ainda considerar o câncer de mama como uma neoplasia única. No entanto, a sua utilidade como um indicador de prognóstico continua a ser o seu principal valor na prática clínica atual (Greene et al. 2002).

O grau nuclear é uma avaliação citológica em que se compara o núcleo das células tumorais com os núcleos das células do epitélio normal. Graduado de I ao III, o grau nuclear está associado a sobrevida global e ao tempo livre de doença. Quanto ao prognóstico, o grau I é aquele com o melhor prognóstico e o grau III apresenta prognóstico desfavorável (Fisher et al., 1990).

As anormalidades genéticas também influenciam na sobrevida do paciente com câncer de mama. Os oncogenes são definidos como genes mutados capazes de promover crescimento celular mesmo na ausência dos fatores de crescimento normais (Kumar et al., 2010). O *cerb B2* (*Her-2/neu*) é o oncogene de maior destaque neste tipo de neoplasia. Localizado no cromossomo 17q21, codifica um receptor transmembrana da tirosina cinase, denominado *p185neu/p285erbB-2* (Harari et al., 2000). A oncoproteína *cerb B2* produzida é um dímero que, ao ser superexpressa, promove autofosforilação, com consequente ativação de cinases envolvidas na transdução de sinais afetando a transcrição dos genes reguladores do ciclo celular. (Leitzel et al., 1995). Vários estudos relacionam uma maior expressão do *cerb B2* a um prognóstico ruim (Barbati et al., 1997), com sobrevida geral e sobrevida livre de doença menores (Molland et al., 1996).

As mutações no gene *p53* são comumente encontradas em tumores sólidos humanos e estão associadas com um pior prognóstico e gravidade. Em condições normais, este gene codifica a proteína *p53* que tem o papel de bloquear a divisão neoplásica por meioqueiescência, senescência ou apoptose (Kumar et al., 2010). O *p53*

mutado relaciona-se, desta forma, com a progressão do tumor e também o início deste (Ozbun et al., 1995; Elledge et al., 1994).

Os receptores nucleares hormonais são preditores importantes da resposta à terapia hormonal e, conseqüentemente, influenciam na sobrevida do paciente. Os receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (RP) são exemplos destes. Carcinomas ER e RP positivos apresentam cerca de 85% de chance de responderem à terapia endócrina (Kumar et al., 2010). De forma que pacientes com tumores ER positivo apresentam maior sobrevida e maior intervalo livre de doença quando comparados com os tumores de mama ER negativo e tumores pouco diferenciados (Sertoli et al., 1995).

O comprometimento linfonodal categorizado de acordo com a 6ª edição da classificação UICC TNM, classifica os linfonodos como: pN₀ quando não há metástase linfática; pN_{itc} em que há células tumorais isoladas (<0,2 mm); pN_{1micro} em que há metástase regional de linfonodos (entre 0,2 - 2,0 mm); pN_{1a} com 1-3 macrometástases em linfonodos axilares (pelo menos uma > 2.0 mm); pN_{1b} com 1 nódulo positivo na mama interna (2,0 milímetros); pN_{1c} é uma combinação de pN_{1a} e pN_{1b}; pN₂ em que há 4-9 macrometástases em linfonodos axilares ipsilateral; pN₃ corresponde a mais do que 9 macrometástases linfáticas axilares (Wittekind C et al., 2005).

Dar-se o nome de linfonodo sentinela àquele que primeiro recebe a drenagem linfática de um tumor. A avaliação dos linfonodos axilares é de fundamental importância no câncer de mama, pois se relaciona com o prognóstico geral e como guia da conduta terapêutica (Veronesi et al., 2003). Pelo excelente controle regional proporcionado, o esvaziamento axilar faz parte do tratamento do câncer de mama desde 1894 (Schwartz et al., 2001). No final dos anos 90, a introdução da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) revolucionou a cirurgia para estadiamento axilar por câncer de mama. Resultados de vários estudos mostraram alto valor preditivo do não acometimento axilar nos casos em que a avaliação do linfonodo sentinela não evidenciou metástase. A BLS está associada à menor morbidade, melhor preservação da função do braço e melhor qualidade de vida das pacientes comparadas àquelas com dissecação axilar (Giuliano et al., 1997). Em 2001, foi preconizado que naqueles pacientes com carcinomas mamários T1 e T2 e axila negativa, a biópsia do linfonodo sentinela deveria ser empregada em substituição a linfadectomia. Desta forma, como estabelecido pelo o American

Society of Clinical Oncology e National Comprehensive Cancer Network, o esvaziamento axilar passou a ser recomendado nos casos de confirmação de metástase em linfonodo sentinela (Lyman et al., 2005).

Após divulgação dos resultados de um ensaio clínico de fase 3 (ACOSOG Z0011), a linfonodectomia em pacientes com linfonodo sentinela metastático vem sendo questionada. Com o objetivo avaliar a sobrevida daqueles que realizaram esvaziamento axilar quando linfonodo sentinela positivo para metástase, o estudo não observou diferença estatística significativa na recorrência local e locorregional entre aqueles que foram submetidos ao esvaziamento axilar ou ausência de tratamento axilar (Giuliano et al., 2010). O ensaio mostrou que não há vantagem em dissecar a axila na presença de BLS positiva, o que significa não só que a cirurgia mais ampla na axila não melhora o resultado, mas também que as informações alcançadas através da remoção de nodos linfáticos não altera o prognóstico da doença.

Com relação à sobrevida, o International Breast Cancer Study Group (2006) realizou um estudo para comparar a sobrevida e qualidade de vida entre pacientes com linfonodo clinicamente negativo que realizaram cirurgia com esvaziamento axilar e um grupo sem esvaziamento axilar. Foram avaliadas 473 pacientes com idade maior e igual a 60 anos. Em geral, os dois grupos de tratamento foram semelhantes quanto a sobrevida livre de doença (DFS) em seis anos (67% com esvaziamento axilar; 66%, sem esvaziamento axilar; HR 1,06; IC 95% de 0,79-1,42; P=0,69) e sobrevida global (OS) em seis anos (75% com esvaziamento axilar e 73% sem esvaziamento axilar; HR 1,05; IC 95% de 0,76-1,46; P=0,77). Foi observada recorrência regional ou reaparecimento da doença na axila em apenas 2% dos pacientes (3% sem esvaziamento axilar e 1% com esvaziamento axilar), de forma que não foi observada influência na sobrevida.

No que diz respeito ao número de linfonodos retirados, em estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, Moraes et al. (2006) observaram que o número de linfonodos ressecados mostrou-se significativo no que diz respeito à sobrevida global. Em contrapartida, Eisenberg et al. (2001) não encontrou associação com significância estatística para essa variável.

A metástase a distância é um importante fator prognóstico. O tempo e a localização das metástases estão relacionados ao tipo do tumor (Kumar et al., 2010). Aproximadamente 10-15% dos pacientes com CM desenvolvem metástase dentro de 2 anos de diagnóstico com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 21%, o que é considerada uma taxa de sobrevida baixa (Mendoza ESR et al., 2013).

V. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura por meio dos bancos de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/>), Scopus (<http://www.scopus.com/>), Web of Knowledge (<http://webofknowledge.com/>), Scielo (<http://www.scielo.br/>) e Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>). Além disso, foi realizada busca ativa de artigos nas referências de trabalhos anteriormente encontrados. A seleção das palavras chaves, dos termos análogos e dos descritores associados foi feita a partir da pesquisa do vocabulário científico com termos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Heading). Assim, definimos os termos: “breast neoplasm”, “cancer of breast”, “breast cancer”, “breast tumors”, “mammary neoplasm”, “mammary carcinoma”, “mammary cancer”, “malignant neoplasm of breast”; “lymph node excision”, “lymph node dissection”, “sentinela lymph node”, “axillary lymph node dissection”; “survival”, “cumulative survival rate”, “disease-free survival”, “event-free survival”. A interseção destes termos foi feita através dos operadores booleanos OR entre si e AND com os demais.

Os critérios de inclusão foram: tipo do estudo, idioma, data da publicação, população alvo e espécie. Desta forma, foram incluídos trabalhos do tipo ensaios clínicos randomizados, coorte, ensaios multicêntricos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados nos últimos 5 anos, que abordaram a temática em mulheres, espécie humana. Os critérios de exclusão envolveram: estudos publicados em outras línguas; que se encontrava disponível apenas o abstract; que não apresentavam no título, abstract ou texto completo, as informações necessárias para composição de resultados. Artigos que não foram excluídos na triagem baseada em títulos e abstracts foram avaliados de forma completa para definir se preenchiam os critérios de elegibilidade.

A estratégia de busca de artigos foi organizada de acordo com a pergunta clínica, com o modelo problema, preditor e resultado (PPR), utilizando os termos, e seus sinônimos, para a pesquisa (**Quadro I**). Foi realizada a leitura dos títulos e resumos (abstracts) a fim de excluir estudos que não apresentavam no título e e no resumo a temática esperada.

A busca no Scopus seguiu duas etapas. Inicialmente, os descritores foram cruzados utilizando os operadores booleanos com conseqüente geração de uma sintaxe resultante (**Quadro I**). Foram encontrados 928 artigos no primeiro momento. Após aplicação de filtros limitando a pesquisa aos anos de 2010-2015, exclusão de palavras-chave que foram geradas na pesquisa anterior, mas que não faziam parte do repertório de “keywords” previamente estabelecidas e escolhidos os idiomas inglês e espanhol (não foi encontrado nenhum artigo em português), o número resultante foi de 271 artigos. Destes, quatro artigos não estavam disponíveis para rede CAPES- BR.

QUADRO I. Estratégias de busca.

Banco de dados	Sintaxe resultante	Número de artigos
Medline®	((((((((breast neoplasm[Title/Abstract]) OR cancer of breast[Title/Abstract]) OR breast cancer[Title/Abstract]) OR breast tumors[Title/Abstract]) OR mammary neoplasm[Title/Abstract]) OR mammary carcinoma[Title/Abstract]) OR mammary cancer[Title/Abstract]) OR malignant neoplasm of breast[Title/Abstract]))) AND (((lymph node excision[Title/Abstract]) OR lymph node dissection[Title/Abstract]) OR sentinel lymph node[Title/Abstract]) OR axillary lymph node dissection[Title/Abstract])) AND (((survival[Title/Abstract]) OR cumulative survival rate[Title/Abstract]) OR disease-free survival[Title/Abstract]) OR event-free survival[Title/Abstract]))	102
Lilacs	("breast neoplasm" OR "cancer of breast" OR "breast cancer" OR "breast tumors" OR "mammary neoplasm" OR "mammary carcinoma" OR "mammary cancer" OR "malignant neoplasm of breast") AND ("lymph node excision" OR "lymph node dissection" OR "sentinel lymph node" OR "axillary lymph node dissection") AND ("survival" OR "cumulative survival rate" OR "disease-free survival" OR "event-free survival")	7

CONTINUA

QUADRO I. [continuação].

Web of Knowledge	TI=(breast neoplasm* OR cancer of breast* OR breast cancer* OR breast tumors* OR mammary neoplasm* OR mammary carcinoma* OR mammary cancer* OR malignant neoplasm of breast*) AND TI=(lymph node excision* OR lymph node dissection* OR sentinel lymph node* OR axillary lymph node dissection*) AND TI=(survival OR cumulative survival rate* OR disease-free survival* OR event-free survival*)	16
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("breast neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY ("cancer of breast") OR TITLE-ABS-KEY ("breast cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("breast tumors") OR TITLE-ABS-KEY ("mammary neoplasm") OR TITLE-ABS-KEY ("mammary carcinoma") OR TITLE-ABS-KEY ("mammary cancer")) OR TITLE-ABS-KEY ("malignant neoplasm of breast")) AND DOCTYPE (ar OR re) AND PUBYEAR > 2009) AND ((TITLE-ABS-KEY ("lymph node excision") OR TITLE-ABS-KEY ("lymph node dissection") OR TITLE-ABS-KEY ("sentinel lymph node") OR TITLE-ABS-KEY ("axillary lymph node dissection")) AND DOCTYPE (ar OR re) AND PUBYEAR > 2009) AND ((TITLE-ABS-KEY (survival) OR TITLE-ABS-KEY ("cumulative survival rate") OR TITLE-ABS-KEY ("disease-free survival") OR TITLE-ABS-KEY ("event-free survival"))	271
Scielo	(breast neoplasm OR cancer of breast OR breast cancer OR breast tumors OR mammary neoplasm OR mammary carcinoma OR mammary cancer OR malignant neoplasm of breast) AND (lymph node excision OR lymph node dissection OR sentinel lymph node OR axillary lymph node dissection) AND (survival OR cumulative survival rate OR disease-free survival OR event-free survival)	0
Cochrane Library	(breast neoplasm OR cancer of breast OR breast cancer OR breast tumors OR mammary neoplasm OR mammary carcinoma OR mammary cancer OR malignant neoplasm of breast) AND (lymph node excision OR lymph node dissection OR sentinel lymph node OR axillary lymph node dissection) AND (survival OR cumulative survival rate OR disease-free survival OR event-free survival)	87

Os critérios utilizados para verificação da qualidade metodológica seguiram as adaptações propostas por Mascarenhas & Fernandes.

QUADRO II. Critérios de verificação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para a revisão da literatura.

Item	Critério	Descrição
A	Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> Definição clara e concisa do que se buscou avaliar com o estudo
B	Seleção da amostra	<ul style="list-style-type: none"> Adoção de critérios de aleatoriedade para seleção dos sujeitos/grupos de sujeitos para o estudo
C	Inclusão/exclusão	<ul style="list-style-type: none"> Clareza e objetividade nos critérios definidos para seleção dos sujeitos
D	Participação dos sistemas	<ul style="list-style-type: none"> Frequência de pelo menos 80% dos sujeitos para estudos até 3 meses de acompanhamento e de pelo menos 60% para estudos acima de 3 meses para conclusão
E	Instrumentos de coletas de dados	<ul style="list-style-type: none"> Uso de instrumento validado ou referência a validação do instrumento aplicado
F	Coleta dos dados	<ul style="list-style-type: none"> Referência a impessoalidade ou treinamento dos pesquisadores para aplicação de questionário ou realização de medidas diretas
G	Tratamento estatístico	<ul style="list-style-type: none"> Utilização de técnicas estatísticas compatíveis com modelo de estudo de pesquisa
H	Pontos fortes e fracos	<ul style="list-style-type: none"> Referências a possíveis vantagens e desvantagens do estudo
I	Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> Clareza e objetividade em relação aos achados e objetivos do estudo

FONTE: Mascarenhas & Fernandes (2011).

Como resultado da busca nos bancos de dados, obteve-se um número resultante de 483 artigos. Destes, através da leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 18 artigos para a segunda fase de triagem. Através da busca ativa na lista de referências dos artigos selecionados, foram eleitos mais três artigos para a leitura completa do seu conteúdo, somando um total de 21 artigos.

No segundo momento, foram excluídos 9 artigos; 1 por não apresentar versão completa disponível, 1 por apresentar a data para além do período pré-estabelecido e 7 por não atenderem aos objetivos deste trabalho. Desta forma, foram escolhidos 12 trabalhos para compor o capítulo de resultados.

VI RESULTADOS

Foram selecionados 12 artigos que somam uma população estudada de 25.660 mulheres (**Quadro 1**), sendo 8 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos de *coorte*. Quanto ao estadiamento, foram incluídas pacientes com axila clinicamente negativa ou positividade de metástase após realização de biópsia ou dissecação axilar.

QUADRO 1. Síntese dos artigos selecionados.

Autores (ano)	Tipo de estudo	População (n)	Estadiamento
Agresti et al. (2014)	Ensaio clínico randomizado	517	T1N0
Martelli et al. (2012)	Estudo randomizado controlado	219	T1N0
Giuliano et al. (2010)	Estudo randomizado	856	T1-2N0
Veronesi et al. (2010)	Estudo randomizado	516	Tumor ≤ 2 cm
Krag et al. (2011)	Estudo randomizado fase 3	3.986	Tumor (≤ 2 cm, 2,1 – 4,0 cm, $\geq 4,1$ cm) e N0
van Wely et al. (2012)	<i>Coorte</i> prospectiva	929	T1-3N0
Giuliano et al. (2011)	Estudo multicêntrico randomizado de fase 3	813	T1-2 pN1
Solá et al. (2013)	Estudo clínico randomizado prospectivo	233	T ≤ 3.5 cm, N0M0
Galimberti et al. (2014)	<i>Coorte</i> retrospectiva	5.262	T < 0,5 até >2 cm, N0
Gobardhan et al.(2011)	<i>Coorte</i>	1.411	cT1-2N0
Weaver et al. (2011)	<i>Coorte</i> prospectiva	3.887	N0
Galimberti et al. (2013)	Estudo clínico randomizado	931	T ≤ 5 cm e N _{micro} (≤ 2 mm)

No **Quadro 2**, no final destes resultados apresentados, foram consolidados os resultados dos 12 trabalhos selecionados, e descritos a seguir.

Agresti et al. (2014) avaliaram a não-inferioridade da quadrantectomia sem cirurgia axilar (braço experimental) comparada à quadrantectomia com dissecação axilar completa dos linfonodos (braço controle) em pacientes de 18-65 anos. Dos 517 pacientes, 43 desenvolveram metástase a distância; 20 (8,2%) no braço experimental e 23 (8,5%) no braço de tratamento (P=1,000). Ocorreram 32 mortes, 17 no braço de tratamento (6,3%) e 15 no braço experimental (6,2%). No braço controle, 71,3%

tiveram linfonodos livres da doença e 28,7% pacientes tiveram nódulo positivo (42 com 1 linfonodo; 36 apresentavam mais de dois linfonodos acometidos). Houve recorrência local do câncer em 25 pacientes (11 no experimental e 14 no braço controle) e 27 tiveram recorrência contralateral (14 no experimental e 13 no controle). A taxa de OS (sobrevida global) em 10 anos foi de 93,3% (IC 95% de 89,4% - 95,8 %) e 91,5% (IC 95% de 87,0% - 94,4 %), respectivamente, nos braços controle e experimental. A taxa de DFS (sobrevida livre de doença) em 10 anos foi de 92,4% (IC 95% de 88,5% - 95,1%) e 91,3% (IC 95% de 86,7 % - 94,3 %), respectivamente, nos braços controle e experimental. O HR ajustado do braço experimental contra o braço controle foi de 1,04 (IC 95% de 0,56 - 1,94; P= 5,898) para DFS e 1,09 (IC 95% de 0,59 - 2,00; P=5,783) para OS. Além disso, pacientes com tumores ER negativo ou tumor grau 3 apenas receberam quimioterapia, mesmo sem qualquer informação de linfonodo axilar disponível, e os resultados mostraram não haver nenhum efeito negativo significativo sobre OS e DFS quando comparado àqueles que receberam quimioterapia por ter envolvimento de linfonodo sentinela.

Martelli et al. (2012) buscaram avaliar o papel do esvaziamento axilar no câncer de mama em mulheres de 65-80 anos. Para tanto, as pacientes que realizaram quadrantectomia foram divididas em dois grupos, um submetido à dissecação axilar (n=109) e um segundo que não realizou dissecação axilar (n=110). O acompanhamento médio foi de 150 meses para aquelas que realizaram dissecação e 149 meses para aquele grupo sem dissecação. Nove pacientes em cada braço desenvolveram metástases a distância como o primeiro evento com taxa de incidência cumulativa bruta (ICC) de 8,6% (IC 95% de 3,2% - 13,9%) no braço com dissecação e 9,6% (IC 95% de 3,3% - 15,9%) no braço sem esvaziamento axilar. Dezesete destes pacientes com metástase a distância tiveram o câncer de mama como causa de morte. Dos que realizaram esvaziamento axilar, 23% tiveram envolvimento linfonodal posterior e destes 72% apresentavam apenas um linfonodo envolvido. O produto bruto de incidência cumulativa em 15 anos da doença axilar foi de 6% (IC 95% de 0% - 12,6%) no braço sem dissecação axilar e zero no braço de esvaziamento axilar. No grupo sem esvaziamento axilar, quatro mulheres tiveram acometimento linfonodal 157 meses após cirurgia. A recorrência do tumor ipsilateral ocorreu em 11 mulheres (7 do braço sem esvaziamento e 4 do grupo com esvaziamento). A incidência cumulativa bruta com recorrência do tumor de mama ipsilateral foi de 4% (IC 95% de 0,1% - 7,8%) no braço

com esvaziamento axilar e 8,3% (IC 95%: de 2,1% -14,5%) no braço sem dissecação axilar. Em 15 anos, a morte por câncer de mama foi de 7,6% (IC 95% de 2,5% - 12,7 %) no braço com esvaziamento axilar e 9,2 % (IC 95% de 3,7% - 14,6%) no grupo sem dissecação axilar. O modelo de Cox ajustado para o grau do tumor e o estado receptor de estrogênio mostrou que o perigo de morte (todas as causas) não diferiram significativamente entre os dois braços de estudo (IC 95% de :0,73% - 1,92%).

Giuliano et al. (2010) tiveram como objetivo avaliar a sobrevida dos pacientes com metástase de linfonodo que foram randomizados em dois grupos. O primeiro grupo compõe-se de pacientes elegíveis submetidos a mastectomia e SLND (dissecação de linfonodo sentinela); um segundo grupo foi submetido à lumpectomia com SLND associado à ALND (dissecação axilar de linfonodos). Em um período de acompanhamento médio de 6,3 anos, a recorrência locoregional foi encontrada em 29 (3,4%) pacientes de toda a população. A recorrência local foi identificada em 8 (1,8 %) do grupo que realizou apenas SLND em comparação com 15 (3,6%) no braço com ALND; o número de recidivas locais em 5 anos foi de 7 (1,6%) no grupo com SLND apenas e 13 (3,1%) naqueles que realizaram também a ALND. As recidivas regionais na axila ipsilateral foram semelhantes entre os braços, com 4 (0,9%) pacientes acometidos no grupo SLND em comparação com 2 (0,5%) pacientes no grupo ALND. A mediana do tempo de sobrevida livre de recidiva local e sobrevida livre de recorrência regional não foi alcançada em ambos os grupos e não diferiu entre os braços. No grupo ALND, 97 (27,3%) pacientes apresentaram metástase adicional nos linfonodos removidos por ALND. Foram identificadas micrometástases em linfonodos sentinelas de 137 (37,5%) pacientes no grupo ALND comparado a 164 (44,8%) no grupo que realizou SLND apenas (P=0,05). Dez por cento de pacientes que realizaram ALND tinham os linfonodos adicionais envolvidos com micrometástases.

Veronesi et al. (2010) seguiram 516 pacientes por 10 anos que foram randomizados em dois braços; um grupo que realizou BLS (biópsia de linfonodo sentinela) mais esvaziamento axilar completo (braço AD) ou BLS com dissecação axilar somente se o linfonodo sentinela apresentasse metástases (braço SN). O mais importante preditor de linfonodo sentinela (LS) positivo foi a presença de invasão perivascular: 61 (70%) com essa condição tinha um LS positivo. O tamanho do tumor foi também significativamente preditivo de metástases de LS: 28 pacientes (22%) com

tumores $\leq 1,0$ centímetros tinham envolvimento SN, subindo para 55 de 143 (38%) com tumores maiores que 1,5 cm. Após um seguimento médio de 95 meses, 86 eventos ocorreram; 49 foram associados com o câncer de mama tratados (recidivas locais, metástase dos linfonodos regionais, metástases a distância): 26 no braço AD e 23 no SN ($P=0,52$). A metástase a distância ocorreu em 20 pacientes do braço AD e 17 no braço SN. A recorrência axilar foi de dois casos no braço SN. Em 10 anos, a sobrevida livre de doença foi de 88,8% (IC 95% de 84,6% - 92,9%) no braço de AD e 89,9% (IC 95% de 85,9% - 93,9%) no braço SN. No total, 38 pacientes morreram, 23 no braço AD e 15 no Braço SN. A sobrevida global em 10 anos foi 89,7% (IC 95% de 85,5% - 93,8%) no braço AD e 93,5% (IC 95% de 90,3% - 96,8%) no braço SN.

Krag et al. (2011) avaliaram 5.611 mulheres com câncer de mama invasivo aleatoriamente randomizadas para ressecção de linfonodo sentinela mais esvaziamento axilar (Grupo 1) ou para a ressecção dos linfonodos sentinela sozinho com dissecação axilar somente se linfonodos sentinelas fossem positivos (Grupo 2). Destes, 3.986 apresentaram linfonodo negativo (1975 grupo 1; 2011 grupo 2). Ocorreram 309 mortes (140 grupo 1; 169 grupo 2). A taxa média de mortalidade anual entre os grupos foi de 1,12% (1,02% grupo 1 e 1,22% grupo 2). Das 309 mortes, 109 ocorreram após recorrência do câncer de mama (50 no Grupo 1 e 59 no Grupo 2): 15 após recorrência local (8 Grupo 1 e 7 Grupo 2); 10 após recidiva regional (3 Grupo 1; 7 Grupo 2); 84 após retorno sistêmico (39 Grupo 1; 45 Grupo 2). No subconjunto de pacientes do Grupo 1 que tinham gânglios axilares sentinelas positivos e negativos, 5 de 75 morreram (taxa de mortalidade anual média igual a 0,98%). Comparação Log-rank de sobrevida global no Grupo 1 e Grupo 2 rendeu um hazard ratio não ajustado de 1,20 (IC 95% de 0,96% - 1,50%; $P=0,12$). Aconteceram 54 recidivas locais no Grupo 1 e 49 no Grupo 2 ($P=0,55$); 99 recorrências de mama ipsilateral (51 no Grupo 1 e 48 em Grupo 2); 8 recorrências em gânglios regionais como primeiro evento no Grupo 1 e 14 no Grupo 2 ($P=0,22$); 22 eventos regionais sendo 10 na axila (2 no Grupo 1; 8 no Grupo 2).

van Wely et al. (2012) analisaram dados multicêntricos para identificar fatores prognósticos ao desenvolvimento de uma recorrência axilar (AR), após biópsia de linfonodo sentinela negativo (BLS). Após um seguimento médio de 77 meses, 15 pacientes foram diagnosticados com AR. A taxa de AR estimada em 5 anos foi de 1,55% (IC 95% de 0,70% - 2,40%). A média de intervalo livre da doença entre BLS e

detecção da recorrência foi de 39 meses. A taxa de recorrência locorregional estimada em 5 anos era 1,89% (IC 95% de 0,95% - 2,83%). Além de quinze pacientes com AR isolado, quatro pacientes desenvolveram recidivas nodais extra axilares: 3 supraclaviculares; 1 paraestenal; 1 mama ipsilateral. A população de AR após BLS negativo tem uma DMFS (sobrevida livre de metástase a distancia) pior em comparação com pacientes com N_0 , $N_{0(ITC)}$, $N_{I\text{micro}}$ e até mesmo a doença N_1 ($p < 0,0001$).

Giuliano et al. (2011) estudaram os efeitos do esvaziamento linfonodal axilar (ALND) na sobrevida de pacientes com metástase de câncer de mama em linfonodo sentinela (LS). As mulheres elegíveis foram aleatoriamente randomizadas em um grupo que recebeu ALND ou um grupo sem nenhuma outra intervenção axilar específica. Em um período de acompanhamento médio de 6,3 anos, houve 94 óbitos (grupo SLND apenas, 42; Grupo ALND, 52). A utilização de SLND isoladamente, em comparação com a ALND não pareceu resultar em sobrevida estatisticamente inferior ($P=0,008$ para não inferioridade). O HR não ajustado comparando a sobrevida global entre a SLND apenas e o grupo com ALND foi de 0,79% (IC 90% de 0,56% - 1,10%), que não ultrapassa o limite especificado de 1,3. As taxas de sobrevida global em 5 anos foram de 92,5% (IC 95% de 90,0% - 95,1%) no grupo que realizou apenas SLND e de 91,8% (IC 95% de 89,1% - 94,5%) no Grupo ALND. As taxas de sobrevida livre de doença não diferiram de forma significativa entre grupos de tratamento. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 83,9% (IC 95% de 80,2% - 87,9%) para o grupo que realizou SLND apenas e 82,2% (IC 95% de 78,3% - 86,3%) para o grupo ALND ($P=0,14$). O HR não ajustado comparando o grupo SLND com o grupo ALND foi de 0,82 (IC 95% de 0,58% - 1,17%).

Solá et al. (2013) estudaram a sobrevida livre de doença em pacientes que foram randomizados para um dos dois braços de estudo: o braço controle com pacientes que realizaram ALND completa ($n=112$) ou braço experimental para àqueles que fizeram seguimento clínico ($n=121$). Apenas quatro casos de recidiva da doença foram detectados durante o seguimento: 3 (2,5%) de 119 pacientes no grupo experimental e 1 (1%) de 108 pacientes no controle grupo ($P=0,348$). Detalhadamente, 1 metástase pulmonar (mês 54 do seguimento) e os outros três tiveram falha locorregional sendo 1 linfonodo axilar clinicamente positivo no grupo experimental tratado com ALND (com 8 meses de acompanhamento); 1 recidiva regional no grupo experimental mostrando

vários linfonodos positivos na ALND (mês 20); 1 recorrência axilar cutânea no grupo de controle 1 (mês 80). Assim, taxa de sobrevida global foi de 98,2%. Não houve diferenças significativas na sobrevida livre de doença entre os braços ($P=0,330$).

Galimberti et al. (2014) recuperaram dados sobre 5.262 pacientes com câncer de mama primário, axila clinicamente negativa e BLS negativa. Um único LS foi removido em 2720 (51,7%); 2 foram removidos em 1569 (29,8%) e três ou mais foram removidos em 973 (18,5 %). Depois de um período de acompanhamento médio de 7 anos, 906 eventos primários desfavoráveis ocorreram na série. De acordo com a experiência anterior, se verificou que a sobrevivência de toda a série foi elevada 91,3% (IC 95% de 90,3% - 92,3% em 10 anos) e que apenas 91 (1,7%) pacientes desenvolveram doença axilar durante o acompanhamento, destes 14 evoluíram para morte. A sobrevida em 10 anos após o aparecimento de doença axilar nestes 91 casos foi de 72,5 % (IC 95% de 57,3% - 87,6%). A taxa de metástase axilar foi baixa (2,43/1000 pacientes-ano).

Gobardhan et al. (2011) estudaram 1.411 pacientes com câncer de mama invasivo cT1-2N₀. A biópsia de linfonodo foi feita em todos os pacientes. Baseando-se no estado dos linfonodos, os pacientes foram divididos em 4 grupos: pN₀ (n=922), pN_{1micro} (n=103), pN_{1a} (n=285) e pN_{≥1b} (n=101). O acompanhamento médio foi de 6,4 anos. No final do acompanhamento, 184 morreram (13,0 %). Houve recorrência do câncer de mama em 244 pacientes: metástases a distância (n=165), a recidiva locorregional (n=83), o câncer de mama contralateral (n=44). A sobrevida global (OS) no grupo pN_{1micro} foi comparável a taxa de sobrevida de pacientes com doença pN₀ (HR 0,99; IC 95% de 0,49% - 1,98%). Quando comparada com o grupo pN₀, OS foi gradualmente pior para pacientes com pN_{1a} e pN_{≤1b} (HR 1,99; IC 95% de 1,41% - 2,82% e HR 3,42; IC 95% de 2,21% - 5,30%, respectivamente). Da mesma forma, a DFS (sobrevida livre de doença) não foi estatisticamente diferente no grupo pN_{1micro} em comparação com pacientes pN₀ (HR 0,84; IC 95% de 0,49% - 1,43%) e foi significativamente pior para pN_{1a} ou pN_{≤1b} (HR 1,35; IC 95% de 1,02% - 1,79% e HR 2,29; IC 95% de 1,60% - 3,29%, respectivamente).

Weaver et al. (2011) distribuíram aleatoriamente as mulheres com câncer de mama para fazerem biópsia do linfonodo sentinela e esvaziamento axilar ou biópsia do linfonodo sentinela apenas. Foram detectadas metástases ocultas em 15,9% (IC 95% de

14,7% - 17,1%) dos 3.887 pacientes. Teste de log-rank indicou uma redução significativa na sobrevida global ($P=0,03$), sobrevida livre de doença ($P=0,02$) entre os pacientes com metástases ocultas detectadas e pacientes em que não foram detectadas metástases ocultas. O hazard ratios ajustado para a morte, por qualquer evento e doença distante foram 1,40 (IC 95 % de 1,05% - 1,86%), 1,31 (IC 95 % de 1,07% - 1,60%) e 1,30 (IC 95 % de 1,02% - 1,66%), respectivamente. O estimador Kaplan-Meier para sobrevivência em 5 anos nos pacientes em que foram detectadas metástases ocultas foi de 94,6% para a sobrevida global, 86,4% para sobrevida livre de doença e 89,7% para o intervalo livre de doença distante; as estimativas de sobrevivência nos pacientes em que as metástases ocultas não foram detectados foram de 95,8% , 89,2% e 92,5%, respectivamente.

Galimberti et al. (2013) comparam pacientes com câncer de mama e micrometástases em linfonodo sentinela que realizaram dissecação axilar (AD) com um grupo sem dissecação axilar (sem AD). Período de acompanhamento médio de 5 anos, houve 95 eventos relacionados ao câncer de mama (48 AD; 47 sem AD). Um segundo evento primário não relacionado ao câncer de mama ocorreu em 26 pacientes (20 no grupo AD; 6 no grupo sem AD). Assim, um total de 124 eventos foram disponíveis para a análise de DFS (69 no grupo AD; 55 no grupo sem AD). Houve 19 mortes no braço AD e 17 mortes no braço sem AD. As metástases a distância foram o primeiro evento em 59 pacientes (34 no grupo AD; 25 no grupo sem AD). Recidiva locorregional foi o primeiro evento em 24 pacientes (11 do grupo AD, 13 no grupo semAD). Recidivas regionais ocorreram em 1 paciente do grupo AD e 5 pacientes no grupo sem AD; uma recorrência axilar no grupo AD e quatro no grupo sem AD. Em cinco anos a DFS foi de 84,4 % (IC 95% de 80,7% - 88,1%) no grupo AD e 87,8% (IC 95% de 84,4% - 91,2%) no grupo sem AD ($P=0,16$). A sobrevida livre de doença no grupo sem AD não foi inferior ao grupo AD (HR para o braço sem AD versus AD de 0,78 (IC 95% de 0,55% - 1,11%); $P=0,0042$). A ICC em 5 anos de eventos de câncer de mama foi de 10,8% (IC 95% de 7,6% - 14%) no grupo AD e 10,6% (IC 95% de 7,5% - 13,8%) no grupo sem AD (HR 0,97; IC 95% de 0,65% - 1,46%; $P=0,90$). Em cinco anos a OS foi de 97,6% (IC 95% de 96% - 99,2%) no grupo AD e 97,5% (IC 95% de 95,8% - 99,1%) no grupo sem AD (HR 0,89; IC 90% 0,52% - 1,54%; $P=0,73$).

QUADRO 2. Síntese dos resultados dos 12 trabalhos selecionados, quanto aos indicadores principais estudados nos mesmos.

Autores (ano)	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
Agresti et al. (2014)	Comparar a quadrantectomia sem cirurgia axilar (experimental) versus quadrantectomia com esvaziamento axilar (controle) proporcionando alteração na sobrevida.	A taxa de OS em 10 anos foi de 93,3% e 91,5%, respectivamente, nos braços controle e experimental. A taxa de DFS foi de 92,4 e 91,3% respectivamente, nos braços controle e experimental.	Pacientes com câncer de mama T1N0 não parecem se beneficiar em termos de DFS e OS com a dissecação dos linfonodos axilares.
Martelli et al. (2012)	Avaliar o papel do esvaziamento axilar no câncer de mama. Os pacientes que realizaram quadrantectomia foram divididas em um submetido à dissecação axilar e um segundo que não realizou dissecação axilar.	Em 15 anos, a morte por câncer de mama foi de 7,6% no braço com ALND (grupo 1) e 9,2 % no grupo sem ALND (grupo 2). A ICC de metástases a distância como o primeiro evento foi de 8,6% no grupo 1 e 9,6% no grupo 2. O produto bruto de ICC da doença axilar foi de 6% no grupo 1 e zero no grupo 2.	Os pacientes mais velhos com câncer de mama precoce e uma axila clinicamente negativa, tratados com cirurgia conservadora, radioterapia pós-operatória e tamoxifeno adjuvante não se beneficiaram do esvaziamento axilar.
Giuliano et al. (2010)	Avaliar a sobrevida dos pacientes com metástase de linfonodo submetidos à mastectomia e SLND versus um grupo submetido à lumpectomia com SLND associado à ALND.	Em acompanhamento médio de 6,3 anos, a recorrência locoregional foi encontrada em 3,4% pacientes de toda a população. As recidivas regionais na axila ipsilateral foram semelhantes entre os braços. A mediana do tempo de sobrevida livre de recidiva local e livre de recorrência regional não diferiu entre os braços.	A SLND sem ALND pode oferecer excelente controle regional e pode ser indicada para pacientes selecionados com estágio inicial de câncer de mama tratados com terapia conservadora da mama e terapia adjuvante sistêmica.
Veronesi et al. (2010)	Comparar eventos que ocorressem nos doentes distribuídos aleatoriamente para BLS mais AD completa (braço AD) ou para BLS seguido por AD somente se nódulos axilares metastáticos (braço SN).	Em 10 anos, a sobrevida livre de doença foi de 88,8% no braço de AD e 89,9% no braço SN. A sobrevida global foi 89,7% no braço AD e 93,5% no braço SN. Metástase a distância ocorreu em 20 pacientes do braço AD e 17 no braço SN. A recorrência axilar foi de dois casos no braço SN.	A dissecação axilar não deve ser realizada nos pacientes sem primeiro analisar o linfonodo sentinela.

CONTINUA

QUADRO 2. [continuação].

Krag et al. (2011)	Avaliar mulheres com câncer de mama invasivo e linfonodo clinicamente negativos que foram aleatoriamente divididas para ressecção SLN mais ALND (grupo 1) ou a ressecção do SLN com ALND somente se SLNs positivos (grupo 2).	A sobrevivência global, sobrevivência livre de doença e controle regional foram estatisticamente equivalentes entre os grupos. Das 309 mortes, 109 ocorreram após recorrência do câncer de mama (50 no Grupo 1 e 59 no Grupo 2): 15 após recorrência local (8 Grupo 1 e 7 Grupo 2); 10 após recidiva regional (3 Grupo 1; 7 Grupo 2); 84 após retorno sistêmico (39 Grupo 1; 45 Grupo 2).	Quando o SLN é negativo, a ressecção do SLN sem ALND é uma terapia adequada para pacientes com câncer de mama com linfonodos clinicamente negativos.
van Wely et al. (2012)	Análise de dados multicêntrico para identificar fatores prognósticos para o desenvolvimento de recorrência axilar (AR), após BLS negativa.	A taxa de AR estimada em 5 anos foi de 1,55%. A média de intervalo livre da doença entre BLS e detecção da recorrência foi de 39 meses. A taxa de recorrência locorregional estimada em 5 anos era de 1,89%.	O risco de desenvolver uma AR após BLS negativa é baixa. Idade jovem e ausência de terapia de radiação são fatores significativos para o desenvolvimento de uma recorrência axilar.
Giuliano et al. (2011)	Determinar os efeitos da ALND na sobrevida de pacientes com metástase de SLN no câncer de mama.	As taxas de sobrevida global em 5 anos foram de 92,5% no grupo que realizou apenas SLND e de 91,8% no Grupo ALND. A sobrevida livre de doença foi de 83,9% para o grupo que realizou SLND apenas e 82,2% para o grupo ALND.	O uso de SLND isoladamente em comparação com ALND não resultou em sobrevivência inferior.
Solá et al. (2013)	Analisar sobrevida livre de doença. Para tanto, os pacientes foram divididos em um braço controle daqueles que realizaram ALND completa e um braço experimental para os que fizeram seguimento clínico.	Apenas quatro casos de recidiva da doença foram detectados durante o seguimento: 3 (2,5%) de 119 pacientes no grupo experimental e 1 (1%) de 108 pacientes no controle grupo. A taxa de sobrevida global foi de 98,2%. Não houve diferenças significativas na sobrevida livre de doença entre os braços.	Pacientes com câncer de mama em estágio inicial com micrometástases de SLN, a SLND é suficiente para controle locorregional e de doença a distância, sem efeitos significativos sobre a sobrevivência.

CONTINUA

QUADRO 2. [continuação].

Galimberti et al. (2014)	Avaliar sobrevida em pacientes com câncer de mama primário com axila clinicamente negativa e BLS negativa.	A sobrevida de toda a série foi de 91,3% em 10 anos e apenas 91 (1,7%) dos pacientes desenvolveram doença axilar durante o acompanhamento, destes 14 evoluíram para morte. A sobrevida em 10 anos após o aparecimento de doença axilar nestes 91 casos foi de 72,5%.	A metástase axilar é infrequente quando a dissecação axilar é omitida em pacientes com câncer de mama com SLN negativo, além do baixo impacto na sobrevida global.
Gobardhan et al.(2011)	Avaliar o significado prognóstico micrometástases em linfonodos sentinelas em pacientes com câncer de mama.	A OS no grupo pN _{1micro} foi comparável a taxa de sobrevida de pacientes com doença pN ₀ . Quando comparada com o grupo pN ₀ , OS foi gradualmente pior para pacientes com pN _{1a} e pN _{≤1b} . Da mesma forma, a DFS não foi estatisticamente diferente no grupo pN _{1micro} em comparação com pacientes pN ₀ .	Em pacientes com câncer de mama, a taxa de sobrevivência não é afetada pela presença de micrometástase linfonodal.
Weaver et al. (2011)	Avaliar sobrevida ns pacientes que realizaram BLS associada à ALND versus BLS apenas.	As diferenças entre os pacientes com metástases ocultas detectadas e aqueles em que não foram detectadas, o estimador Kaplan-Meier para sobrevivência em 5 anos de 1,2% de sobrevida global, sobrevida livre de doença de 2,8%, com resultados estatisticamente significativos, mas relativamente pequeno.	Os dados não indicam benefício clínico da avaliação adicional, incluindo a análise imuno-histoquímica, de linfonodos sentinelas inicialmente negativos.
Galimberti et al. (2013)	Comparar pacientes com câncer de mama e micrometástases em linfonodo sentinela que realizaram dissecação axilar (AD) com um grupo sem dissecação axilar (sem AD).	Em cinco anos a OS foi de 97,6% no grupo AD e 97,5% no grupo sem AD. Houve 19 mortes no braço AD e 17 mortes no braço sem AD). As metástases a distância foram o primeiro evento em 59 pacientes (34 no grupo AD; 25 no grupo sem AD). A sobrevida livre de doença não diferiu entre os grupos.	Não houve superioridade no tratamento com dissecação axilar no que diz respeito ao aumento de sobrevida.

SLND: Dissecação de linfonodo sentinela; ALND: Dissecação axilar de linfonodos; BLS: Biópsia de linfonodo sentinela; OS: Sobrevida global; DFS: Sobrevida livre de doença; AD: Dissecção axilar; SLN: Linfonodo sentinela

VII. DISCUSSÃO

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública. Nesse sentido, muitos estudos buscam conhecer fatores responsáveis pelo aumento de sobrevida, melhora do prognóstico, redução do trauma ao paciente e redução também dos custos com diagnóstico e tratamento. Recentes estudos questionaram a pesquisa do linfonodo sentinela como fator prognóstico e de aumento de sobrevida do paciente fomentando, assim, o presente estudo.

Nesta revisão, embora os artigos discutam o linfonodo sentinela como fator diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, não houve uma heterogeneidade nas terapias e amostras utilizadas, destacando os critérios de inclusão e o estadiamento do paciente no momento do estudo, dificultando a comparação destes de forma global.

Nos estudos que compararam grupos de pacientes com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo que realizaram tratamento cirúrgico local (quadrantectomia, lumpectomia ou mastectomia) e esvaziamento axilar com aqueles que não realizaram esvaziamento axilar, mostraram não haver uma superioridade no esvaziamento axilar, no que diz respeito ao aumento de sobrevida e de taxa livre de doença. Dessa forma, os estudos apontam no sentido de um tratamento menos invasivo da axila reduzindo morbidade e custos ao sistema (Agresti et al., 2014; Martelli et al., 2012; Giuliano et al., 2010; Veronesi et al., 2011; Giuliano et al., 2011; Solá et al., 2013; Galimberti et al., 2013). Os resultados são compatíveis com os encontrados na literatura em que se indica a biópsia de linfonodo sentinela em detrimento da linfadenectomia nos pacientes com carcinomas mamários T1, T2 e axila negativa (Lyman et al., 2005).

Em nossa amostra, apenas Agresti et al. (2014) compararam a sobrevida após tratamento com quimioterapia em grupos em que o critério para o tratamento utilizado foi a presença de metástase em linfonodo sentinela versus ER negativo sem qualquer informação sobre o linfonodo sentinela. O estudo mostrou não existir diferença significativa na sobrevida dos pacientes em que se instituiu o tratamento apenas levando em consideração a análise biológica do tumor. Mostrando que o linfonodo, mesmo quando positivo, não apresenta uma alteração significativa da sobrevida em relação a informação que obtemos com ER.

No tocante a recidiva local, as taxas foram semelhantes nos pacientes que possuíam axila positiva e realizaram o esvaziamento axilar, como naqueles que não realizaram. Nos estudos que se propuseram a acompanhar pacientes com biópsia de linfonodo sentinela negativa, mostraram baixa taxa de recorrência e alta taxa de sobrevida (Weaver et al., 2011; Galimberti et al., 2014). Analisando este último ponto de forma isolada, questionamos se a pesquisa do linfonodo sentinela seria realmente viável tendo em vista a baixa taxa de desenvolvimento da doença posteriormente, a alta taxa de sobrevida e os custos desta pesquisa e se a análise clínica mais criteriosa, o tamanho do tumor e os fatores biológicos destes não seriam suficientes para avaliar o prognóstico do paciente e guiar o tratamento. Em estudo realizado pelo International Breast Cancer Study Group (2006), apenas 1% dos pacientes acompanhados com axila clinicamente negativa tiveram recorrência local em 6 anos de acompanhamento.

O número de linfonodos acometidos e o grau de acometimento destes quando relacionado ao estadiamento TMN foi discutido por Gobardhan et al. (2011) que mostraram que àqueles que possuíam linfonodos livres de doença apresentavam sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhante com àqueles que possuíam micrometástase. Este resultado foi semelhante aos resultados encontrados por Moraes et al. (2006) que observaram sobrevida com número de linfonodos ressecados.

A metástase a distância é vista como um fator prognóstico ruim e o preditor mais importante de redução de sobrevida do paciente. Dessa forma, há de se questionar se a pesquisa de linfonodo sentinela está sendo eficaz em predizer, quando negativo, que não haverá recidiva na forma de metástase a distância. Muitos pacientes que evoluíram para óbito tiveram como primeiro evento a metástase a distância e isso não diferiu nos grupos que realizaram biópsia de linfonodo apenas ou BLS associada ao esvaziamento axilar (Agresti et al., 2014; Martelli et al., 2012; Veronesi et al., 2010; Galimberti et al., 2013). Em um dos estudos que avaliou a sobrevida livre de metástase a distância (DMFS), mostrou que a população com recorrência axilar após uma BLS negativa tem uma DMFS pior em comparação com pacientes com N_0 , N_0 (ITC), $N_{1\text{micro}}$ e até mesmo a doença N_1 (van Wely et al., 2012). A sobrevida pós-recidiva com metástase a distância foi compatível ao discutido por Mendoza ESR et al. (2013).

Este estudo apresenta limitações, sobretudo por apresentar um número pequeno de artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão. Faz-se necessária a realização de mais estudos que usem como critério de tratamento apenas as informações biológicas dos tumores a fim de avaliar se esta informação é suficiente para guiar tratamento e se há influência na sobrevida global e livre de doença.

VIII. CONCLUSÕES

1. Nos pacientes com câncer de mama em estágio inicial (T1, T2, N0), a dissecação de linfonodo sentinela mostrou-se superior à dissecação axilar (ALND), sem qualquer piora na sobrevida.
2. No que diz respeito à micrometástases de linfonodos sentinela, a sobrevida é semelhante àqueles que apresentam linfonodo livre de doença.
3. O linfonodo, mesmo quando positivo, não representa uma alteração significativa da sobrevida em relação à informação que obtemos com ER. Quando negativo, não garante que não haverá metástase posteriormente.
4. Mais estudos são necessários no sentido de avaliar se o acompanhamento clínico e a análise biológica do tumor seriam suficientes para prever prognóstico.

IX. SUMMARY

THE VALUE OF RESEARCH IN A SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. Breast cancer ranks first in cause of cancer death in women worldwide. It is known that tumor size, nuclear grade, presence of tumor markers, hormone receptor status and lymph node influence patient survival. Recent studies have questioned the value of research in a sentinel lymph node. **Objective:** To evaluate the role of sentinel lymph node in determining prognosis in patients with breast cancer. **Methods:** Systematic literature review through Medline, Lilacs, Scopus, Web of Knowledge, Scielo and Cochrane Library. Actively search for articles in the references of articles previously found were also used. Data were extracted from clinical trials and cohort studies published in the last 5 years. **Results:** We selected 12 articles with a study population of 25,660 people. Of these, 8 works of randomized clinical trials and 4 cohorts. There was no change in survival of patients after the research of sentinel lymph node by biopsy and lymph node dissection. **Discussion:** In the studies that compared groups of patients with breast cancer with positive sentinel lymph node who underwent axillary dissection with those who did not undergo axillary dissection showed no increased survival and disease-free rate in those who carried out the evacuation. Study in which the estrogen receptor (ER) negative was used as a criterion for treatment with chemotherapy, survival was no worse than those patients who had treatment guided by information obtained from sentinel lymph node. **Conclusions:** In patients with breast cancer at initial stage (T1, T2, N0), the sentinel lymph node dissection was superior to axillary dissection (ALND) without any deterioration in survival. The lymph node, even when positive, does not mean that will change the survival significantly in relation to information we obtain with ER. When negative, the lymph node does not guarantee that there will be subsequent metastasis. More studies are needed to assess the clinical and biological analysis of tumor would be sufficient to predict prognosis.

Key words: 1. Breast cancer; 2. Sentinel lymph node; 3. Survival.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer* 2014 Mar 15;120(6):885-93.
2. Barbati A1, Cosmi EV, Sidoni A, Collini P, Porpora MG, Ferri I, et al. Value of c-erbB-2 and p53 oncoprotein co-over-expression in human breast cancer. *Anticancer Res* 1997;17:401-5.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em 13 jul 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>.
4. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306:1884-90.
5. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Tr* 2012;133:1097-1104.
6. Einsenberg ALM. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Saúde Pública] - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
7. Elledge RM, Allred DC. The p53 tumor suppressor gene in breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 1994;32:39-47.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
9. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990;65 Suppl 9:2121-8.
10. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node

- micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.
11. 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 Oct;40(10):1203-8.
 12. 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 Feb 9;305(6):569-75.
 13. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Stalman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
 14. Giuliano EA, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-32.
 15. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, van Wely B, van den Wildenberg F, Theunissen EB, et al. Prognostic Value of Lymph Node Micrometastases in Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2011 Jun;18(6):1657-64.
 16. Greene FL, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
 17. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene* 2000;19:6102-14.
 18. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006;24:337-44.
 19. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct;11(10):927-33.

20. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
21. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71.
22. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1129-35.
23. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
24. Martelli G, Boracchi P, Orenti A, Lozza L, Maugeri I, Vetrella G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15- year results of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2012;256:920-24.
25. Martins E, Freitas Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Bandeira e Silva C. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31(5):219-23.
26. Mendoza ESR, Moreno E, Caguioa PB Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013 Apr;139(4):645-52.
27. Molland JG, Barraclough BH, Gebiski V, Milliken J, Bilous M. Prognostic significance of c-erbB-2 oncogene in axillary node-negative breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1996;66:64-70.
28. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros, LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006;22(10):2219-28.
29. Ozbun MA, Butel JS. Tumor suppressor p53 mutations and breast cancer: a critical analysis. *Adv Cancer Res* 1995;66:71-141.
30. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB, Moeller S, Lanng C. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast* 2004;13:188-93.

31. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012;14:R76.
32. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355–66.
33. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-35.
34. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002 May-Jun;8(3):124-38.
35. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:1239-41.
36. Sertoli MR, Bruzzi P, Pronzato P, Queirolo P, Amoroso D, Del Mastro L, et al. Randomized cooperative study of perioperative chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2712-21.
37. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014 Aug 10;5(3):283-98.
38. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA-Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
39. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, 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.
40. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:813-22.
41. van Wely BJ, van den Wildenberg FJ, Gobardhan P, van Dalen T, Borel Rinkes IH, Theunissen EB, et al. Axillary recurrences after sentinel lymph node biopsy:

- a multicentre analysis and follow-up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2012 Oct;38(10):925-31.
42. 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;349:546-53.
43. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010 Apr;251(4):595-600.
44. Virginillo J, Álvarez C, Bruno G, González C, Vallejos J, Dieguez A. Breve reseña histórica del TNM. *Rev argent radiol* 2012;76(2):167-8
45. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011 February 3;364(5):412–21.
46. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH. Breast tumours. In: *TNM Atlas, Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours*. New York: Springer;2005:207–23.
47. Wong MW, Nordfors C, Mossman D, Pecenetelovska G, Avery-Kiejda KA, Talseth-Palmer B, et al. BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 2011;127:853-9.
48. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:869-82.

ANEXO

Anexo I. Listagem de artigos previamente incluídos para leitura da versão completa.

Número	Referência	Seleção
1	Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: a randomized clinical trial (INT09/98). <i>Cancer</i> 2014 Mar 15;120(6):885-93.	Incluído
2.	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. <i>Ann Surg</i> 2010 Apr;251(4):595-600.	Incluído
3	Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2010 Oct;11(10):927-33.	Incluído
4	van Wely BJ, van den Wildenberg FJ, Gobardhan P, van Dalen T, Borel Rinkes IH, Theunissen EB, et al. "Axillary recurrences after sentinel lymph node biopsy: a multicentre analysis and follow-up of sentinel lymph node negative breast cancer patients". <i>Eur J Surg Oncol</i> 2012 Oct;38(10):925-31.	Incluído
5	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. <i>JAMA</i> 2011 Feb 9;305(6):569-75.	Incluído
6	Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, 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. <i>Ann Surg Oncol</i> 2013 Jan;20(1):120-7.	Incluído
7	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. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2014 Oct;40(10):1203-8.	Incluído
8	Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, van Wely B, van den Wildenberg F, Theunissen EB, et al. Prognostic Value of Lymph Node Micrometastases in Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. <i>Ann Surg Oncol</i> 2011 Jun; 18(6): 1657–1664.	Incluído
9	Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2011 February 3; 364(5):412–421	Incluído

CONTINUA

Anexo I. [continuação].

10	Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2013 Apr;14(4):297-305.	Incluído
11	Giuliano EA, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. <i>Ann Surg</i> 2010;252(3):426-32.	Incluído
12	Oliveira M, Cortés J, Bellet M, Balmaña J, De Mattos-Arruda L, Gómez P, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. <i>Ann Oncol</i> 2013 May;24(5):1163-70.	Não incluído
13	Tausch C, Taucher S, Dubsy P, Seifert M, Reitsamer R, Kwasny W, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). <i>Ann Surg Oncol</i> 2012 Jun;19(6):1808-17	Não incluído
14	Steiman J, Soran A, McAuliffe P, et al. Omission of sentinel lymph node biopsy (SLNB) does not alter recurrence or survival in estrogen receptor (ER) plus early-stage breast cancer in women 80 years and older. <i>15th Annual Meeting of the American-Society-of-Breast-Surgeons</i> ; Abr 30-Mai 04, 2014; Las Vegas, Estados Unidos da América.	Não foi encontrada a versão completa.
15	Sohn G, Son BH, Lee SJ, Kang EY, Jung SH, Cho SH, et al. Treatment and survival of patients with occult breast cancer with axillary lymph node metastasis: a nationwide retrospective study. <i>J Surg Oncol</i> 2014 Sep;110(3):270-4	Não incluído
16	Kodama H, Mise K, Kan N. Partial lower axillary dissection for patients with clinically node-negative breast cancer. <i>J Int Med Res</i> 2012;40(6):2336-45.	Não incluído
17	Luo C, Guo W, Yang J, Sun Q, Wei W, Wu S, et al. Comparison of mastoscopic and conventional axillary lymph node dissection in breast cancer: long-term results from a randomized, multicenter trial. <i>Mayo Clin Proc</i> 2012 Dec;87(12):1153-61.	Não incluído
18	Verbanac KM, Min CJ, Mannie AE, Lu J, O'Brien KF, Rosman M, et al; ECU/AAMC Sentinel Node Study Group Long-term follow-up study of a prospective multicenter sentinel node trial: molecular detection of breast cancer sentinel node metastases. <i>Ann Surg Oncol</i> 2010 Oct;17 Suppl 3:368-77.	Não incluído

CONTINUA

Anexo I. [continuação].

19	Martelli G, Boracchi P, Orenti A, Lozza L, Maugeri I, Vetrella G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. <i>Ann Surg</i> 2012;256:920-924.	Busca ativa. Incluído.
20	Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piromalli D, et al. Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No Palpable Axillary Nodes: Results After 15 Years of Follow-Up. <i>Ann Surg Oncol</i> (2011) 18:125–133.	Busca ativa. Não incluído.
21	International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. <i>J Clin Oncol</i> 2006;24:337-44.	Busca ativa A data está além do período estabelecido na metodologia. Foi utilizado para composição da fundamentação teórica.