

FELIPE MOTA SOARES

GUSTAVO NEVES REGO

JÚLIO ROITMAN SILBERMANN

**EFICÁCIA DA DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO
CÂNCER DE MAMA PELO MÉTODO CINTILOGRÁFICO: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Carlos Pimentel Moschen.

VITÓRIA
2013

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

FELIPE MOTA SOARES

GUSTAVO NEVES REGO

JÚLIO ROITMAN SILBERMANN

**EFICÁCIA DA DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO
CÂNCER DE MAMA PELO MÉTODO CINTILOGRÁFICO: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA
2013

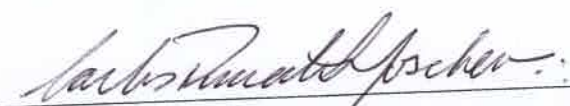
FELIPE MOTA SOARES
GUSTAVO NEVES REGO
JÚLIO ROITMAN SILBERMANN

**EFICÁCIA DA DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO
CÂNCER DE MAMA PELO MÉTODO CINTILOGRÁFICO: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

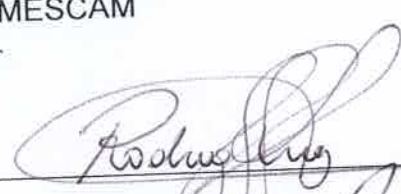
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 4 de Julho de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Carlos Pimentel Moschen
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Orientador



Dr. Rodrigo dos Santos Lugão
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV



Dr. Juliano Flores Paz
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV

RESUMO

Um dos fatores prognósticos para o câncer de mama é a disseminação linfática, sendo avaliada através da análise da cadeia linfonodal envolvida. Neste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica, baseada na literatura internacional recente, relativa a eficácia do método cintilográfico em determinar o linfonodo sentinela, considerado o preditor do status da cadeia linfonodal. Verificando assim, os benefícios trazidos pelo método e os fatores que influenciam na sua detecção. O resultado encontrado, demonstrou alta eficácia e baixa morbidade no método estudado.

Palavras-Chave: Linfocintilografia; Linfonodo sentinela; Câncer de mama.

LISTA DE ABREVIações

EMESCAM: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

HSCMV: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

LFS: Linfonodo sentinela

TNM: Classificação para estadiamento de câncer (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase)

MF/MC: Multifocal / Multicêntrico

Tc99m: Tecnécio 99 metaestável

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 OBJETIVOS.....	07
2.1 OBJETIVO GERAL.....	07
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	07
3 JUSTIFICATIVA.....	08
4 METODOLOGIA	09
5 DESENVOLVIMENTO	10
5.1 TÉCNICA.....	10
5.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
5.3 DISCUSSÃO.....	15
6 CONCLUSÃO	17
7 REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

O princípio da pesquisa de linfonodo sentinela (LFS) é simples: uma vez que as metástases linfáticas se disseminam do linfonodo sentinela para os outros sequencialmente, o seu status é um bom preditor de acometimento nodal regional.¹

O estudo do linfonodo sentinela foi primeiramente empregado para identificar metástase linfonodal em pacientes com carcinoma de pênis, em seguida, seu uso foi disseminado para melanoma e logo foi estendido para o câncer de mama. Dessa forma, evitou a dissecação linfonodal radical desnecessária de muitas pacientes, procedimento, esse, que pode apresentar efeitos adversos como dor, parestesia, limitação de movimentos do braço e linfedema, com sensível comprometimento da qualidade de vida dos pacientes.^{2, 3, 4}

A identificação do linfonodo sentinela para estudo patológico é um dos principais fatores prognósticos nos pacientes com câncer de mama, e pode ser feita com o método cintilográfico, através do uso de radiofármacos, com o mapeamento linfático por coloração com corante azul patente ou associação das duas técnicas.⁵

A possibilidade da paciente com câncer de mama em estágio inicial (T1a-b, tumor menor ou igual a 1 cm) apresentar metástase nodal é de 20 a 30% e cresce para 30 a 40% em caso de lesões T1C (tamanho 1-2 cm). Cerca de 70% das pacientes com doença clinicamente N0 se apresentam livre de doença metastática.^{6, 7}

O objetivo dessa revisão é avaliar a taxa de identificação do LFS alcançado através do método cintilográfico nas pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica, referente ao método cintilográfico para a pesquisa de linfonodo sentinela no câncer de mama, com ênfase na eficácia desse método.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Ampliar conhecimentos relacionados à técnica de pesquisa de linfonodo sentinela.
- II. Verificar quais são os fatores que podem interferir para a detecção do linfonodo sentinela.
- III. Conhecer quais os benefícios da adoção desse método.

3 JUSTIFICATIVA

O procedimento de dissecação da cadeia linfonodal axilar, até pouco tempo adotado, em amplo espectro, como padrão diagnóstico e terapêutico para rastreamento de metástase linfática de câncer de mama, comprovadamente, mostrou-se um método invasivo e que pode gerar complicações variadas.^{3, 4}

O advento do método cintilográfico para pesquisa do linfonodo sentinela se mostrou uma nova forma, segura e pouco invasiva, para rastreamento da disseminação linfática de metástase, reduzindo assim, o índice de morbimortalidade dos pacientes submetidos ao procedimento.⁵

Com essa revisão bibliográfica, pretende-se discutir, dentre os pacientes com proposta de realização da linfocintilografia, qual a taxa de detecção da pesquisa do linfonodo sentinela, quais os fatores que interferem nessa pesquisa e demonstrar os seus benefícios para a população.

4 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi realizada no primeiro semestre de 2013, por meio da busca ativa de publicações na literatura nacional e internacional, através de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises publicados sobre o assunto nos últimos sete anos (2006-2013) e disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, PUBMED, SCIELO e PORTAL CAPES.

Foram selecionados textos de relevância, publicados em revistas reconhecidas e conceituadas.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 TÉCNICA

A cintilografia para pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama é um procedimento que compreende etapas pré e intra-operatórias.

Na fase pré-operatória, é realizada a injeção do radiotraçador em um serviço de medicina nuclear. A aplicação é geralmente feita no intradérmico da região periareolar, preferencialmente no quadrante que está a lesão primária da mama. A injeção ainda pode ser peri ou intratumoral.^{4, 8}

Em seguida, com tempo variável, a critério do médico nuclear, é realizada uma linfocintilografia para localização do linfonodo sentinela, podendo ser feita, nesse momento, a demarcação cutânea. Artíficos esses, que o auxiliam o planejamento da abordagem cirúrgica.^{3, 4, 8}

No intra-operatório, o gama probe ou a gama câmara portátil e a demarcação cutânea prévia, são responsáveis por orientar o cirurgião na identificação do linfonodo sentinela, previamente visualizado pela linfocintilografia, possibilitando sua ressecção e posterior análise patológica para decisão terapêutica.^{4, 8}

O método de coloração com corante azul para mapeamento linfático no intra-operatório também pode ser utilizado em associação ao cintilográfico, na tentativa de aumentar a acurácia da detecção do linfonodo sentinela.^{4, 5}

Portanto, de acordo com a experiência de cada equipe, podem ser encontradas modificações na execução do procedimento. A realização da linfocintilografia após injeção do radiotraçador e o tempo até a aquisição da imagem, além do local de injeção do mesmo são variáveis em cada instituição.

5.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 2013 foi publicado um estudo prospectivo realizado de 2006 - 2009 na Faculdade de Cucurova (Turquia), envolvendo 57 pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Dessas, a técnica do azul patente foi realizada em 35 pacientes (grupo 1), e a associação das duas técnicas foi realizada em 22 pacientes (grupo 2). A dissecação axilar foi realizada em 46 pacientes que tinham câncer invasivo. A taxa de identificação do LFS foi 94,7% para todos os pacientes juntos, sendo 94,2% e 95,4% para os grupos 1 e 2 respectivamente. A porcentagem de falso-negativo, desconsiderado os primeiros 15 pacientes do período de aprendizagem, foi de 0%, demonstrando a importância da experiência da equipe.⁹

Pesquisadores do All India Institute of Medical Sciences realizaram um estudo de 1996 a 2009 com 532 pacientes com câncer de mama em fase inicial, com exame axilar negativo. Dessas pacientes, 267 foram submetidas à combinação das técnicas e 256 foram submetidas à técnica do azul patente de modo isolado. A Taxa de identificação geral do estudo foi de 91,3% sendo de 94,3% utilizando a combinação das técnicas e 87,8% utilizando o azul patente isolado. O Número de falso negativo foi de 8,4%, sem discriminação quanto aos métodos utilizados.¹⁰

Na Nippon Medical School, no Japão, foram estudadas 253 pacientes com câncer de mama e axila negativa no período entre 2006 e 2010. Nessas pacientes, foi utilizada a combinação do azul patente com a técnica cintilográfica, sendo possível identificar o linfonodo sentinela (taxa de identificação) em 99,2% dos casos. A acurácia do status linfonodal foi de 98% e o número de falso negativo foi de 7,7%. Durante o período de acompanhamento de 24 meses, a recorrência axilar ocorreu apenas em 1 paciente (0,4% dos casos).¹¹

Foram publicados em 2009 os resultados de um estudo do Chang Gung Memorial Hospital realizado entre 2004 e 2006, envolvendo 158 pacientes, sendo 135 com

câncer de mama unifocal e 23 com câncer de mama multifocal / multicêntrico (MF/MC). Todas as pacientes do estudo tinham axilas clinicamente negativas e foram submetidas à pesquisa do linfonodo sentinela pela técnica cintilográfica. A taxa de identificação do LFS nesse estudo foi de 94,8% e 100% para pacientes portadoras de tumores unifocais e MF/MC respectivamente, concluindo que o método pode também ser aplicável nessa situação.¹²

Um estudo retrospectivo foi conduzido com 754 pacientes submetidas à pesquisa do LNS entre janeiro de 2003 e dezembro de 2011 no Complexo Hospitalar de Navarro (Pamplona, Espanha). O método de escolha do estudo foi o cintilográfico, sendo utilizado até outubro de 2009 o gama probe e, a partir dessa data, a gama câmara portátil para identificação intra-operatória do LFS. O estudo mostrou uma taxa e identificação crescente durante os anos, devido à melhora da experiência da equipe, resultando em uma taxa média 96,2%.¹³

Durante o período de abril de 2006 até setembro de 2008, 50 pacientes com câncer de mama estágio um ou dois foram incluídas em um estudo no Imam Reza Hospital (Iran). Essas pacientes foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela, sendo usado em 25 delas o Tc99m sestamibi como radiomarcador nas outras 25 o Tc99m fitato. A taxa de detecção do LFS foi de 92% (23/25) no primeiro grupo e 96% (24/25) no segundo grupo.⁵

Em um estudo retrospectivo publicado em 2013, foram analisadas 158 biópsias de linfonodo sentinela realizadas em 152 pacientes. As pacientes pertencentes ao grupo A (85 pacientes) foram submetidas ao mapeamento linfático através da combinação da injeção periareolar de radiocolóide e injeção subareolar do corante azul patente. As pertencentes ao grupo B (73 pacientes) foram submetidas apenas à injeção periareolar de radiocolóide. A taxa de detecção através dos radiocolóides foi de 99,4% (157/158 pacientes) dos casos e a do azul patente foi de 75,3% (64/85 pacientes).¹⁴

Autores de um estudo publicado em 2010 no Hussain Makki Al Jumma Center for Specialized Surgery (Khaitan, Kuwait), obtiveram uma taxa de detecção do LFS de 96% (50/52) com o método cintilográfico auxiliado pelo gama probe. O estudo envolveu 52 pacientes, com câncer de mama ressecável (T1-T3, N0, M0) e axila clinicamente negativa, durante o período de setembro de 2005 até dezembro de 2007.⁸

Pesquisadores brasileiros do Hospital das Clínicas de Porto Alegre realizaram um estudo prospectivo entre abril de 2008 e junho de 2009 com o objetivo de avaliar a eficácia da injeção intra-operatória com Dextran 500-Tc99m para pesquisa de LFS. Foram realizadas 74 biópsias, e as pacientes elegíveis para a pesquisa possuíam estadiamento T1N0 e T2N0 de acordo com a classificação TNM. A taxa de identificação alcançada pela equipe foi de 98% (73/74 casos).¹⁵

No Aga Khan University Hospital (Karachi, Paquistão) em 2006, foi conduzido um estudo com 32 pacientes com câncer de mama de tamanho menor que 4,5 centímetros, com axila clinicamente negativa. O objetivo do estudo foi avaliar e solidificar a prática da biópsia do LFS através do método linfocintilográfico com o uso do gama probe. A taxa de identificação foi de 96,9% (31/32 casos).¹⁶

Quarenta e três mulheres com o diagnóstico de câncer de mama com axilas clinicamente negativas foram envolvidas em um estudo do Imam Khomeini Hospitals Complex (Tehran). Tc99m fitato foi injetado nas pacientes, e através da cintilografia elas tiveram seus linfonodos sentinelas mapeados. Das 43 pacientes, 40 tiveram o LFS identificado pelo gama probe durante o ato operatório, alcançando uma taxa de identificação de 93%. Em 23 pacientes foi usada a técnica isolada de coloração com azul patente, e a taxa de identificação do método foi de 87%.¹⁷

Um ensaio clínico randomizado envolvendo 18 centros clínicos da região de Veneto (Itália) foi realizado no período de maio de 1999 até dezembro de 2004 e

posteriormente, publicado em 2008. Este estudo incluiu 697 pacientes com câncer de mama menor ou igual a 3 cm, e axila clinicamente negativa. De acordo com o protocolo do ensaio, o colóide radioativo injetado na região peritumoral foi utilizado para o mapeamento e identificação operatória do linfonodo sentinela. Não foi utilizado o método do corante azul associado. O LFS foi identificado em 662 casos (95%), mostrando que a técnica é muito efetiva no objetivo proposto.¹⁸

Nos Estados Unidos, o estudo NSABP B32 iniciou-se em 1999. Em 2007 foram divulgados os resultados da fase 3 desse trial. De 5536 pacientes envolvidas, O linfonodo sentinela foi identificado e excisado com sucesso em 97.2% das pacientes, com 98,9% de detecção do linfonodo sentinela nas pacientes mapeadas com colóide radioativo antes do procedimento.¹⁹

Um estudo britânico foi publicado recentemente, em abril de 2013, com o propósito de analisar as principais razões da falha na identificação do linfonodo sentinela. De 164 pacientes que foram submetidas ao procedimento, a falha na identificação ocorreu em 9 delas. Os únicos fatores com significância estatística ($p < 0,05$) encontrados foram a idade da paciente e o status linfonodal. Para cada unidade de idade aumentada da paciente, houve uma redução de 9% de chance de localizar o linfonodo sentinela. Pacientes com status nodal negativo tiveram 90% de redução do risco de não localizarem o linfonodo sentinela, em relação aos pacientes com invasão nodal macro ou extracapsular. Os resultados sugerem que as alterações na dinâmica e integridade da rede linfática secundárias à disseminação tumoral exercem um papel importante nas falhas, uma vez que, em todos os casos de falha, o radiocolóide permaneceu ao redor dos locais injetados, mostrando dificuldade na difusão local.²⁰

5.3 DISCUSSÃO

A dissecação axilar é a mais importante causa de morbidade na cirurgia de mama. No segmento, 50 a 70% das pacientes apresentam complicações como dor, parestesia, limitação de movimentos do braço e linfedema, com sensível comprometimento da qualidade de vida. Além disso, 40% das pacientes submetidas ao procedimento desenvolvem linfedema no pós-operatório precoce.^{21, 22}

Para a evolução natural da patologia mamária, a dissecação axilar extensa não altera a expectativa de vida das pacientes a longo prazo, e vários outros estudos provaram não haver correlação entre o número de linfonodos excisados e a melhora do prognóstico da paciente. Essas informações reduziram a importância da abordagem axilar extensa rotineira no câncer de mama sem nódulos palpáveis, e aumentaram a importância do estudo do linfonodo sentinela no manejo das pacientes.⁹

Para determinar o linfonodo sentinela, podem ser utilizados os radioisótopos, a técnica do corante azul, ou a combinação dos métodos. Nos diversos trabalhos analisados em nossa pesquisa, a taxa de detecção do método cintilográfico, independentemente da classificação da patologia mamária estudada, da técnica cintilográfica ou do radiotraçador utilizado, variou de 92% a 100%, mostrando boa efetividade e baixa morbidade quando praticado por equipe cirúrgica capacitada.^{5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19}

A taxa de falsos negativos na literatura variou de 0 a 8,4%, e é influenciada por fatores como manipulação cirúrgica prévia com dano dos linfáticos, bloqueio dos canais linfáticos pelas metástases e curva de aprendizado da equipe.^{9, 10, 11}

Os fatores identificados que interferiram na eficácia do método cintilográfico para a correta detecção do linfonodo sentinela foram a idade da paciente, o status

linfonodal e, principalmente, a falta de experiência do cirurgião. De forma que idade avançada, cadeia linfonodal comprometida por metástases e ausência de experiência prévia da equipe médica prejudicaram a adequada identificação do LFS. ^{4, 20}

6 CONCLUSÃO

A pesquisa do linfonodo sentinela pelo método cintilográfico é efetiva e segura quando indicada corretamente e executada por equipe devidamente capacitada, reduzindo a exposição da paciente a procedimentos desnecessários de alta morbidade.

7 REFERÊNCIAS

- 1 VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; ET AL. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. **N Engl J Med.** v. 349 p. 546-555, 2003.
- 2 CABANAS, RM.; New approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer.** v. 39 p. 456-66, 1977.
- 3 VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; ET AL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. **Annals of Surgery.** v. 251 p. 595-600, 2010.
- 4 QUADROS, L.; GEBRIM, LH.; A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista Brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet.** V. 29 p. 158-164, 2007.
- 5 SADEGHI, R.; ZAKAVI, S.; FORGHANI, M.; ARYANA, K.; KAKHI, V.; AYATI, N.; SHANDIZ, F.; GHAVAMNASIRI, M.; KESHTGAR, M.; The efficacy of Tc-99m sestamibi for sentinel node mapping in breast carcinomas: comparison with Tc-99m antimony sulphide colloid. **Nuclear Med Rev.** v. 13 p.1-4, 2010.
- 6 LYMAN, GH.; GIULIANO, AE.; SOMERFIELD.; MR ET AL. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. **Cancer.** v. 106 p. 4-16, 2006.
- 7 VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; ET AL. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. **Lancet Oncol.** v. 7 p. 983-99, 2006.

- 8 USMANL, S.; KHAN, H.; HUDA, F.; AHMED, N.; NAFLSL, N.; MARAFI, F.; MOHANNADI, S.; JAVED, A.; AMANGUNO, H.; SALEH, N.; Evaluation of the gamma probe guided sentinel lymph node biopsy and the blue dye technique in the management of breast cancer. **Hell J Nucl Med.** V. 13 p. 30-34, 2010
- 9 YALAV, O.; DERMICAN, O.; SAKMAN, G.; ERAY, I.; MELEK, E.; SUZAN, Z.; Evaluation of safety and efficacy of the sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer without axillary involvement. **The Journal of Breast Health.** v. 9, 2013.
- 10 CHALLA, V.; SEENU, V.; SRIVASTAVA, A.; KUMAR, R.; DHAR, A.; CHUMBER, S.; PARSHAD, R.; MISRA, M.; Sentinel lymph node mapping in early breast cancer – Our experience. **Indian J Surg Oncol.** v. 1 p. 52-58, 2010.
- 11 LIDA, S.; HAGA, S.; YANAGIHARA, K.; KURITA, T.; MURAKAMI, R.; KUMITA, S.; TSUCHIYA, S.; FURUKAWA, K.; UCHIDA, E.; Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer. **J Nippon Med Sch.** v. 78 p.96-100, 2011.
- 12 LO, Y.; CHEUNG, Y.; HSUEH, S.; HO, K.; Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multifocal/multicentric breast cancer. **Chang Gung Med J.** v. 32 p.51-58, 2009.
- 13 GONE, E.; VICENTE, F.; SERRA, P.; ESTEBANEZ, C.; CALVO, C.; RODRIGO, I.; CAMARERO, A.; MARTINEZ, ME.; Evaluation of the efficacy in sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera. **Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.** v. 13 p. 21-28, 2013.

- 14 ZENGEL, B.; YARARBAS, U.; SIRINOCAC, A.; OZKOK, G.; DENECLI, AG.; POSTACI, H.; USLU, A.; Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: review on various methodological approaches. **Tumori**. v. 99 p. 149-153, 2013.
- 15 DELAZERI, G.; XAVIER, N.; MENKE, C.; BITTELBRUNN, A.; SPIRO, B.; MOSMANN, M.; GRAUDENZ, M.; Injeção intraoperatória de dextran-500-99m-tecnécio para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** V. 32, 2010
- 16 ZAMAN, M.; KHAN, S.; HUSSAIN, R.; AHMED, M.; Sentinel Lymph node scintigraphy and Radioguided Dissection in Breast Carcinoma: An experience at Aga Khan University Hospital. **J PAK MED ASSOC.** v. 56 p. 153-156, 2006.
- 17 EFTEKHARI, M.; BEIKI, D.; FALLAHI, B.; ARABI, M.; MEMARI, F.; GHOLAMREZANEZHAD, A.; ESMAILI, J.; AKHZARI, F.; FARD-ESFAHANI, A.; Assessment the diagnostic accuracy of sentinel lymph nodes lymphoscintigraphy using Technetium- 99m phytate in breast cancer. **DARU** v. 17 p. 83-87, 2009.
- 18 ZAVAGNO, G.; SALVO, GL.; SCALCO, G.; BOZZA, F.; BARUTTA, L.; BIANCO, P.; RENIER, M.; RACANO, C.; CARRARO, P.; NITTI, D.; A Randomized clinical trial on lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer. **Annals of Surgery.** v. 247 p. 207-213, 2008.
- 19 KRAG, DN.; ANDERSON, SJ.; JULIAN, TB.; BROWN, AM.; HARLOW, SP.; ASHIKAGA, T.; WEAVER, DL.; MILLER, BJ.; JALOVEC, LM.; FRAZIER, TG.; NOYES, RD.; ROBIDOUX, A.; SCARTH, HM.; MAMMOLITO, DM.; MCCREADY, DR.; MAMOUNAS, EP.; CONSTATINO, JP.; WOLMARK, N.; Technical outcomes of sentinel lymph node dissection in patients with clinically node negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. **Lancet Oncol.** v.10, 2007.

20 DORDEA, M.; COLVIN, H.; COX, P.; PUJOL, A.; KANAKALA, A.; IWUCHUKWU, O.; Clinical and histopatological factors affecting failed sentinel node localization in axillary staging for breast cancer. **Surgeon**. p. 63-66, 2013.

21 FOSTER, RS.; The biological and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. **Surg Oncol Clin North Am**. v. 5 p. 79-104, 2000.

22 LIN, PP.; ALLISON, DC.; WAINSTOCK, J.; MILLER, KD.; DOOLEY, WC.; FRIEDMAN, N.; BAKER, RR.; Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. **J Clin Oncol**. v. 11 p. 1536-44, 1993.