

A importância da Biópsia do Gânglio Sentinela no cancro da mama

Artigo de Revisão

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

Marta Sofia Amaral Fernandes da Silva

(6º Ano do Mestrado Integrado Medicina)

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias pela total disponibilidade e dedicação que sempre revelou. O seu grau de exigência e a motivação transmitida, impulsionaram, em todos os momentos, a elaboração deste trabalho.

Agradeço à minha tia/madrinha, Maria do Céu Guerra Amaral, enfermeira no bloco operatório do Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por me ter sugerido o tema deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, aos meus avós e bisavós, pois a eles se deve a pessoa que sou.

Agradeço ao Gonçalo, por ser o meu orgulho.

Agradeço ao Francisco, pelo apoio demonstrado nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos meus amigos, por todos os momentos inesquecíveis passados a seu lado.

Agradeço à Catarina Lopes, incansável e célere na disponibilização dos artigos necessários à elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Emanuel por todo o amor, apoio, compreensão e paciência, demonstrados em todos os momentos. Sem ele, a concretização deste trabalho não teria sido possível.

Índice

Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract.....	7
I) Introdução	8
II) Anatomia da drenagem linfática da mama.....	10
III) Técnica da Biópsia do Gânglio Sentinela.....	12
IV) Biópsia do Gânglio Sentinela <i>versus</i> Dissecção Axilar	19
V) Factores clínico-patológicos preditivos do envolvimento metastático do Gânglio Sentinela	22
VI) Indicações e Contra-Indicações da Biópsia do Gânglio Sentinela	24
1.Cirurgia mamária prévia	24
2.Biópsia mamária prévia.....	26
3.Biópsia do Gânglio Sentinela ou cirurgia axilar prévia.....	27

4.Cirurgia mamária estética prévia.....	29
5.Carcinoma da mama multifocal e multicêntrico	30
6.Quimioterapia neoadjuvante prévia.....	32
7.Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	35
VII) Factores preditivos do envolvimento ganglionar axilar adicional após Biópsia do Gânglio Sentinela positiva	42
VIII) Falsos-Negativos após Biópsia do Gânglio Sentinela	48
IX) Recorrência axilar após Biópsia do Gânglio Sentinela	51
X) Ecografia, Doppler a cores e Citologia Aspirativa por Agulha Fina eco- guiada como métodos complementares ou alternativos à Biópsia do Gânglio Sentinela	55
XI) Considerações finais	57
XII) Referências bibliográficas	60

Abreviaturas

AVD – Actividades da Vida Diária

BGS – Biópsia do Gânglio Sentinela

CAAF – Citologia Aspirativa por Agulha Fina

CDIS – Carcinoma Ductal *in situ*

CMI – Cadeia Mamária Interna

CTI – Células Tumorais Isoladas

DA – Dissecção Axilar

FN – Falso-Negativo(s)

GNS – Gânglio(s) Não Sentinela

GS – Gânglio(s) Sentinela

IEO – Instituto Europeu de Oncologia

IHQ - Imunohistoquímica

PET – Tumografia por Emissão de Positrões

QOL – Qualidade de Vida

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

Resumo

O cancro da mama é uma das principais causas de mortalidade e morbidade nas mulheres. O sistema linfático é a principal via de disseminação metastática deste tumor. As células de um tumor primário migram através de canais linfáticos aferentes comuns para um gânglio linfático comum, antes de envolverem os outros gânglios regionais. Deste modo, o gânglio sentinela é o primeiro gânglio que drena directamente a linfa da área do carcinoma mamário. Considerando o envolvimento progressivo dos gânglios linfáticos axilares por células tumorais, o estado histológico do gânglio sentinela permite prever o estado dos outros gânglios axilares. Com base nestas considerações sobre a anatomia da drenagem linfática da mama e visando uma abordagem minimamente invasiva da doença, surgiu a técnica da Biópsia do Gânglio Sentinela. Através da linfocintigrafia, um radiocolóide e/ou corante azul são injectados no sistema linfático da mama, permitindo a visualização das vias de drenagem linfática e a identificação do(s) gânglio(s) sentinela(s). Posteriormente, é realizada análise histopatológica do gânglio sentinela sendo que, se este for negativo para envolvimento tumoral, a dissecação axilar será desnecessária. A biópsia do gânglio sentinela apresenta sensibilidade e valor preditivo negativo elevados, bem como baixas taxas de falsos negativos. Tendo em conta as suas vantagens relativamente à dissecação axilar, as suas indicações têm vindo a ser alargadas, de modo a englobar um número crescente de doentes com cancro da mama. Actualmente, a biópsia do gânglio sentinela é o procedimento de eleição no estadiamento de doentes com cancro da mama e axila clinicamente negativa. Este artigo baseia-se numa revisão da literatura sobre a Biópsia do Gânglio Sentinela, abordando os seus fundamentos teóricos, vantagens, indicações e poder de estadiamento, tal como algumas controvérsias relacionadas com este tema.

Palavras-chave: cancro da mama, gânglios linfáticos axilares, biópsia do gânglio sentinela, dissecação axilar, metástases axilares, estadiamento axilar.

Abstract

Breast cancer is a leading cause of mortality and morbidity among women. The lymphatic system is the main route for metastatic dissemination in this tumor. Tumor cells from a primary carcinoma migrate through a lymphatic channel to a single lymph node before involving further regional lymph nodes. Therefore, the sentinel lymph node is the first lymph node that receives lymphatic drainage from a tumor. Due to the progressive involvement of axillary nodes by tumor cells, the histological status of the sentinel lymph node is representative of other axillary nodes status. Based on these considerations over the anatomy of the lymphatic drainage of the breast and considering a minimally invasive surgical approach, the technique of the sentinel lymph node biopsy arised. Through lymphoscintigraphy, a radiocoloid and/or blue dye are injected in the lymphatic system of the breast, allowing the visualization of the pathways of lymphatic drainage and the identification of the sentinel node. Subsequently, histopathological examination of the sentinel lymph node is performed and if this node is negative for tumoral involvement axillary dissection will be avoided. Sentinel lymph node biopsy has high sensitivity and high negative predictive value as well as low false-negative rates. Considering its advantages relatively to axillary dissection, its indications enlarged in order to include a growing number of patients with breast cancer. At present, sentinel lymph node biopsy is the procedure of first choice for staging patients with breast cancer and clinically uninvolved axilla. This article is based on a review of the literature of sentinel lymph node dissection, approaching its rationale, advantages, indications and reliability as a staging method, as well as some controversies related to this subject.

Key-words: breast cancer, axillary lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, axillary dissection, axillary metastases, axillary staging.

I) Introdução

Nas sociedades ocidentais, o risco de uma mulher desenvolver cancro da mama é aproximadamente de 13,2%¹. O cancro da mama é uma das principais causas de mortalidade e morbidade nas mulheres². Este facto deve-se à sua grande capacidade de metastização, quer a nível loco-regional, quer à distância (gânglios linfáticos, fígado, pulmões, cérebro, osso, entre outros)². Embora este processo possa ocorrer por via hematogénea, o sistema linfático é considerado a principal via de disseminação tumoral². Assim, é importante compreender a anatomia da drenagem linfática da mama: em torno de cada lóbulo forma-se um plexo extenso, que segue o trajecto dos ductos galactóforos e converge na aréola para formar o plexo subareolar, de onde partem alguns troncos linfáticos major para a axila^{3,4}. A presença e a extensão do envolvimento dos gânglios axilares são o factor prognóstico mais importante nas doentes com cancro da mama, sendo um factor preditivo da recorrência tumoral e da sobrevivência dessas doentes^{5,6,7,8,9}. De acordo com Kim et al⁸, a presença de metástases nos gânglios linfáticos axilares diminui a sobrevivência aos 5 anos em cerca de 28% a 40%. Adicionalmente, à medida que aumenta o envolvimento metastático desses gânglios, aumenta a probabilidade de falência do tratamento⁸. Por este motivo, a Dissecção Axilar (DA) foi, até há relativamente pouco tempo, um tratamento *standard* na abordagem do cancro da mama, que era executado, indistintamente, em todas as doentes com esta patologia. Assim, a remoção completa de gânglios axilares, mesmo que estes não estivessem metastizados, era aceite por médicos e doentes⁹. No entanto, este procedimento está associado a grande morbidade^{7,10,11,12}. Adicionalmente, tem-se assistido a uma prevalência crescente de carcinomas da mama diagnosticados em estadio precoce, nos quais há baixo risco de envolvimento dos gânglios axilares^{10,11}. Deste modo, a necessidade de DA em todas as doentes tem sido questionada¹⁰. Simultaneamente, visando uma abordagem minimamente

invasiva da doença, foram estabelecidos novos objectivos no tratamento do cancro da mama, nomeadamente o controlo local do tumor e estadiamento dos gânglios linfáticos, com o mínimo de morbilidade associada ao tratamento e, quando possível, com conservação da mama^{11,13}.

Foi neste contexto que, na década de 70, foi introduzida a técnica da biópsia do gânglio sentinela (BGS), inicialmente aplicada aos casos de melanoma e, mais tarde, na década de 90, adoptada no cancro da mama¹⁴. O desenvolvimento desta técnica baseou-se num profundo entendimento do processo de disseminação linfática dos tumores primários da mama. Segundo a hipótese inicialmente proposta por Cabanas¹⁵, as células de um tumor primário migram através de canais linfáticos aferentes comuns para um gânglio linfático comum, antes de envolverem os outros gânglios regionais. Deste modo, o Gânglio Sentinela (GS) é o primeiro gânglio que drena directamente a linfa da área do carcinoma mamário¹⁶. Mais frequentemente, o GS é axilar, podendo localizar-se no nível I (gânglios localizados lateralmente ao músculo pequeno peitoral), II ou central (gânglios localizados profundamente ao músculo pequeno peitoral) ou III (infraclavicular) da axila¹⁷. Ocasionalmente, pode ser um gânglio intramamário, interpeitoral (gânglio de Rotter) ou mamário interno¹⁶. O GS pode ser único ou múltiplo. O seu número e localização dependem do número de canais linfáticos aferentes para a axila e não da localização do tumor ou do número de focos tumorais⁴. Assim, considerando o envolvimento progressivo dos gânglios linfáticos axilares por células tumorais, o estado histológico do GS permite prever o estado dos outros gânglios axilares^{8,9,12,18}. Quando o GS é negativo para envolvimento tumoral, a DA é desnecessária; no entanto, este continua a ser o procedimento *standard* no caso de BGS positiva^{6,11,18,19,20}.

A BGS é, então, um importante método de estadiamento axilar^{6,10,11,13,18}. Devido ao seu valor preditivo negativo muito alto, permite que quase 65-70% das doentes com cancro da mama sejam poupadas quanto à DA, quando o GS está livre de metástases¹⁹. Na última década, este procedimento alcançou grande aceitação a nível universal como técnica de primeira escolha no estadiamento correcto do cancro da mama⁴. Importa salientar o impacto significativo da BGS na melhoria da qualidade de vida das mulheres que sofrem desta doença^{9,7}.

II) Anatomia da drenagem linfática da mama

Os vasos linfáticos da mama seguem um trajecto que acompanha os vasos sanguíneos²¹. Em torno de cada lóbulo forma-se um plexo extenso, que segue o trajecto dos ductos galactóforos e converge na aréola para formar o plexo subareolar^{3,4}. Este plexo funde-se com o plexo subcutâneo que, por sua vez, drena para o grupo anterior ou peitoral dos gânglios axilares²¹.

Uma minoria da drenagem linfática da mama, quase exclusiva da porção mais profunda da glândula, ocorre ao longo do plexo fascial profundo. Este pode drenar a linfa através do plexo periductal e/ou directamente para os gânglios da cadeia mamária interna (CMI), através dos ductos colectores linfáticos profundos²¹.

Alguns vasos linfáticos da porção lateral da glândula drenam directamente para os gânglios axilares do grupo peitoral ou cadeia mamária externa, enquanto que parte da porção medial da mama drena directamente para gânglios da CMI²¹.

Parte da porção inferior da mama drena para o sistema linfático da parede abdominal, enquanto que parte da porção superior da glândula drena para os gânglios axilares apicais e para gânglios cervicais profundos²¹.

Deste modo, a maior parte da linfa é drenada para os gânglios axilares, cerca de 3% drena para a CMI e apenas uma pequena proporção da linfa é drenada para os gânglios intercostais posteriores²¹. Assim, o GS o é primeiro gânglio que drena directamente a linfa da área do carcinoma mamário, tendo como localização preferencial a região axilar, podendo localizar-se no nível I (gânglios localizados lateralmente ao músculo pequeno peitoral), II ou central (gânglios localizados profundamente em relação ao músculo pequeno peitoral) ou III (infraclavicular) da axila¹⁷. Ocasionalmente, pode ser um gânglio intramamário, interpeitoral (gânglio de Rotter) ou mamário interno^{16,17}.

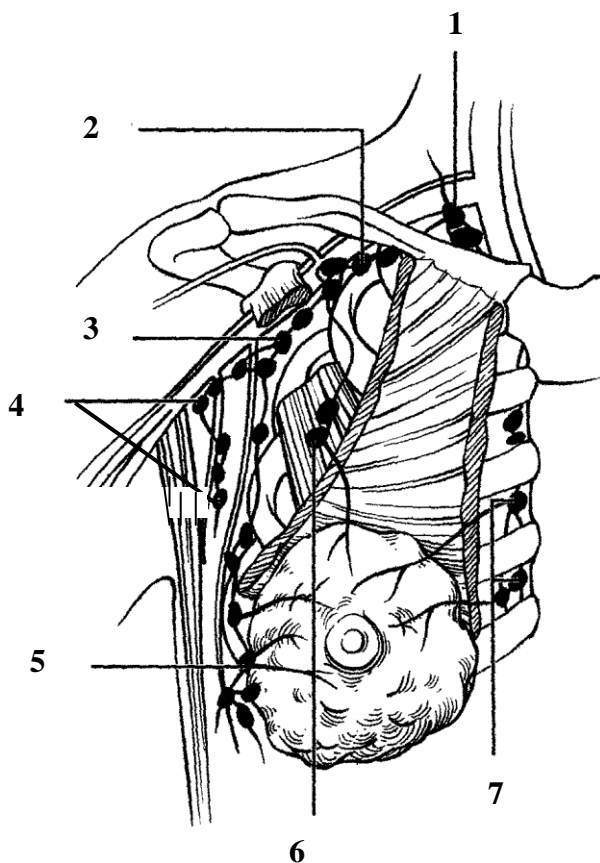


Figura 1. Anatomia da drenagem linfática da mama (adaptado de Pilnik, S.²²)

Legenda:

- 1 – grupo supraclavicular
- 2 – grupo infraclavicular (nível III)
- 3 – grupo axilar central (nível II)
- 4 – grupo axilar (nível I)
- 5 – cadeia mamária externa
- 6 – grupo interpeitoral
- 7 – cadeia mamária interna

No entanto, estes padrões de drenagem linfática são muito variáveis, podendo ser difícil prevêr com exactidão o trajecto de drenagem linfática de qualquer tumor, com base na sua localização mamária²¹. De qualquer forma, o conhecimento da anatomia da drenagem

linfática da mama é relevante para a injeção do radiofármaco e realização da linfocintigrafia, previamente à BGS²¹.

III) Técnica da Biópsia do Gânglio Sentinela

Actualmente existem métodos imagiológicos não invasivos que permitem definir com precisão os parâmetros T (tamanho e extensão local do tumor primário) e M (metástases à distância), relativos ao estadiamento tumoral. No entanto, a eficácia destes métodos é muito reduzida no que se refere à previsão do parâmetro N (estado dos gânglios linfáticos regionais) em doentes com exame clínico negativo. Deste modo, o único método que permite identificar gânglios linfáticos com invasão tumoral é o exame histológico desses gânglios²¹.

Na DA procede-se à avaliação histológica de 10 ou mais gânglios linfáticos. Em cada um deles são examinadas, no máximo, 3 secções histopatológicas. Deste modo, é possível que gânglios metastáticos sejam incorrectamente classificados como negativos^{23,24}. A BGS, por outro lado, centra-se na avaliação extensiva de um único gânglio (ocasionalmente dois ou três), aumentando a precisão do estadiamento histopatológico da axila nas doentes com cancro da mama^{24,25,26}.

Assim, é importante localizar o(s) GS, de modo a proceder ao seu exame histológico. A linfocintigrafia consiste na injeção de um marcador no sistema linfático da mama, permitindo a visualização das vias de drenagem linfática e a identificação do(s) GS. Ao fornecer coordenadas topográficas precisas, a linfocintigrafia permite ao cirurgião focar a sua atenção no local correcto da axila, encurtando o procedimento cirúrgico e aumentando a precisão global da BGS²¹.

Existem dois tipos de marcadores que podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto na realização da linfocintigrafia: corante vital azul e radiocolóides²¹.

Vários tipos de corante vital azul têm sido utilizados: na América do Norte é preferencialmente utilizado o azul isosulfan, enquanto na Europa se recorre mais frequentemente ao azul de metileno. Geralmente, o corante azul é injectado na área peritumoral, embora a sua administração possa ser realizada por via subcutânea, intradérmica ou subareolar^{27,28}. Este método é simples e de baixo custo; no entanto, é pouco sensível e dependente de múltiplas variáveis, sendo a experiência do cirurgião a mais determinante^{27,28}.

No que respeita à técnica do radiocolóide, geralmente utiliza-se albumina coloidal, que é marcada com um composto radioactivo e injectada na área peritumoral ou subareolar da mama, para que siga o sistema linfático. O radiofármaco permite a visualização dos canais linfáticos desde o local de injeção, sendo preferencialmente retido no(s) primeiro(s) gânglio(s) linfático(s) encontrado(s) ao longo desse trajecto. Geralmente, a “clearance” dos colóides radioactivos através da drenagem linfática requer várias horas, estando dependente das dimensões das partículas presentes no radiofármaco. Assim, considera-se que, quando estas dimensões variam entre 100 e 200 nm, existe a melhor associação entre uma drenagem linfática eficiente e rápida e uma retenção satisfatória de radiofármaco no GS²¹.

Vários tipos de colóides radioactivos são utilizados na realização da linfocintigrafia. Nos Estados Unidos da América, o ^{99m}Tc-sulfur colloid é o radiofármaco mais utilizado, enquanto que na Austrália e Canadá predomina a utilização do ^{99m}Tc-antimony trisulfide. Na Europa recorre-se preferencialmente ao ^{99m}Tc-nanocolloid HSA, cujas partículas têm dimensões entre os 4 e os 100 nm. Além disto, este radiofármaco apresenta elevada estabilidade *in vivo* e *in vitro*²¹.

Relativamente à escolha da técnica de administração do radiofármaco, três parâmetros devem ser considerados: local de injeção, volume injectado e dose injectada. O local de injeção é o parâmetro mais importante, influenciando a escolha do volume e da dose injectados. Deste modo, o colóide radioactivo pode ser administrado por via intra ou extra-tumoral²¹.

A injeção intra-tumoral apresenta várias desvantagens. Por um lado, esta técnica requer que um grande volume de radiofármaco seja injectado, de modo a aumentar a pressão intra-tumoral, forçando a linfa a abandonar o tumor, o que aumenta o risco de visualização dos gânglios não sentinela (GNS). Por outro lado, uma vez que não existe um sistema linfático tumoral organizado, apenas uma pequena fracção do radiocolóide administrado abandona o tumor via drenagem linfática. Por este motivo, esta técnica requer que seja utilizada uma dose relativamente elevada de radiocolóide, o que poderá interferir com a visualização dos vasos linfáticos e dos GS. Além disto, a visualização linfocintigráfica após injeção intra-tumoral é, geralmente, muito lenta, podendo demorar 18 a 24 horas. Outro motivo de preocupação relativamente a esta técnica é a possível difusão de células tumorais ao longo do trajecto da agulha²¹.

Actualmente, a maioria dos investigadores elege a via extra-tumoral intersticial para administração do radiocolóide. Considerando esta via, duas abordagens são possíveis: injeção intra-parenquimatosa peritumoral e injeção intradérmica²¹

Relativamente à injeção intra-parenquimatosa peritumoral, o marcador é injectado no parênquima mamário, num espaço adjacente ao tumor, geralmente a menos de 2mm de distância das margens tumorais. O radiocolóide é administrado em 4 a 6 depósitos, circunferencialmente, em torno do tumor. Esta técnica permite uma visualização mais rápida da via de drenagem linfática e dos GS relativamente à injeção intra-tumoral. No entanto, o

estudo linfocintigráfico pode demorar 3 a 4 horas, sobretudo em doentes com mamas grandes ou em mulheres pós-menopáusicas²¹.

No que se refere à injeção intradérmica e subcutânea, a distinção entre estes termos reside na profundidade da injeção, que é ligeiramente maior na via subcutânea. Porém, estes termos são muitas vezes utilizados indistintamente²¹. A injeção intradérmica apresenta várias vantagens relativamente à injeção intra-parenquimatosa. Em primeiro lugar, a drenagem linfática a partir da pele é mais rica e mais rápida relativamente à drenagem linfática do parênquima mamário. Deste modo, a injeção intradérmica permite uma visualização linfocintigráfica mais rápida, com identificação de GS axilares ao fim de 20 a 30 minutos²¹. Por outro lado, a glândula mamária e a pele sobrejacente partilham a mesma origem embrionária, na ectoderme, funcionando como uma unidade biológica única cujas vias de drenagem linfática estão intimamente inter-ligadas. Deste modo, esta abordagem permite a administração de um pequeno volume de radiocolóide, sob a forma de injeção única, directamente na pele sobrejacente ao tumor. Além disto, esta técnica requer uma baixa dose de radiocolóide, o que facilita a visualização linfocintigráfica e a contagem durante a “gamma-probe”²¹.

Baseando-se nas conexões entre o plexo subareolar e o plexo subcutâneo, alguns investigadores realizam injeção periareolar, técnica adaptada da injeção subcutânea. Porém, este procedimento requer um maior número de injeções, causando maior desconforto às doentes²¹.

A detecção do envolvimento metastático dos gânglios da CMI é diferente consoante as doentes são submetidas a injeção peritumoral ou intradérmica. De acordo com Alazraki et al²⁹, a via peritumoral resulta em maiores taxas de visualização de GS na CMI, que é descrita,

em média, em 20 a 30% das doentes, independentemente do quadrante da mama em que se localiza o tumor primário. Por outro lado, Paganelli et al³⁰ determinaram que, quando a linfocintigrafia é realizada após injeção subcutânea de radiocolóide, GS extra-axilares são detectados em apenas 1 a 2% dos casos. Estes resultados podem ser explicados pelo facto de serem, sobretudo, os vasos linfáticos da parte profunda da mama que drenam para a CMI²¹. Além disto, um outro estudo realizado por Paganelli et al³¹, verificou que a injeção profunda de radiocolóide permitiu a visualização de GS na CMI em 66% das doentes cujo tumor se localizava num quadrante interno da mama, mas em apenas 10% das doentes cujo tumor se localizava num quadrante externo da mama. Deste modo, embora o impacto clínico do envolvimento metastático dos gânglios da CMI não seja ainda muito claro, a maior incidência de detecção destas metástases através da injeção peritumoral parece constituir uma vantagem relativamente à injeção intradérmica²¹. De qualquer forma, é razoável admitir que as duas abordagens são complementares³⁰, existindo vários estudos que avaliam o desempenho da linfocintigrafia quando as duas técnicas de injeção são simultaneamente utilizadas^{29,32,33}. Outra abordagem razoável poderá consistir na realização de injeção intradérmica quando um tumor T1_{a-b} está localizado superficialmente na mama, optando por injeção peritumoral na presença de tumores maiores ou mais profundos²¹.

Considerando a patofisiologia da drenagem linfática dos radiocolóides, a linfocintigrafia deve ser realizada 15 a 18 horas antes da cirurgia. No entanto, quando são utilizados radiofármacos com partículas de menores dimensões, a injeção deve ser realizada apenas 4 a 6 horas antes da cirurgia²¹.

Para localizar o GS, utiliza-se uma sonda de detecção de radiações gama. A intensidade e frequência dos sinais acústicos são directamente proporcionais ao nível de radioactividade detectada²¹.

A doente deve ser posicionada em decúbito dorsal, com o braço em abdução completa, de modo a permitir que a sonda gama seja posicionada o mais próximo possível da axila. Num estudo linfocintigráfico típico, com nanocolóide HSA ^{99m}Tc injectado por via intra-dérmica, com dose única de 10 a 20 MBq, as imagens são obtidas a cada 5 a 10 minutos, durante cerca de 3 a 5 minutos, sendo o procedimento concluído com visualização satisfatória de um dos GS dentro de 30 a 50 minutos após a injeção²¹. Após injeção intra-tumoral ou intra-parenquimatosa do mesmo marcador, as imagens podem ser obtidas a cada 30 minutos, podendo demorar 2 a 3 horas até que o estudo linfocintigráfico esteja completo²¹.

A fase final, integrante da linfocintigrafia, consiste em determinar a localização exacta do GS através da contagem externa das radiações gama. Assim, a “gamma-probe” é um procedimento intra-operatório, baseado na detecção de um “spot” focal de acumulação de radioactividade. A localização de qualquer GS suspeito deve ser marcada na pele, alinhando o “spot” identificado com um marcador de ⁵⁸Co. Este procedimento fornece ao cirurgião coordenadas precisas que lhe permitem reduzir o tempo cirúrgico necessário para encontrar o GS, bem como minimizar a extensão da incisão cirúrgica. Ocasionalmente, uma única incisão é necessária para expôr o tumor e a localização do GS na axila, nomeadamente quando o tumor está localizado no quadrante superior externo da mama²¹.

A taxa de sucesso da BGS define-se como a percentagem de doentes nas quais o GS é identificado²¹. De acordo com uma análise dos artigos publicados entre 1997 e 2002, realizada por Mariani et al²¹, a taxa de sucesso da linfocintigrafia combinada com a “gamma-probe”

varia entre 94 e 97%. A taxa de sucesso da técnica do corante vital azul utilizada isoladamente, varia entre 75 e 80%. No entanto, quando os procedimentos radio-guiados são complementados com a técnica do corante vital azul, a taxa de sucesso da BGS pode alcançar os 99%²¹.

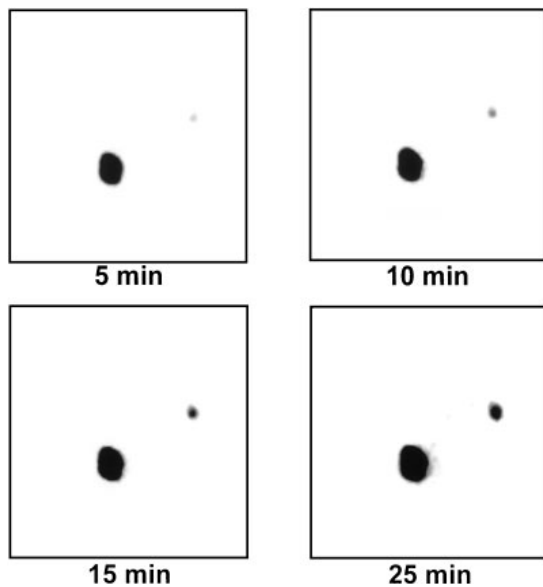


Figura 2. Imagens sequenciais de gânglio sentinela obtidas após injeção intradérmica de albumina coloidal marcada com ^{99m}Tc (adaptado de Mariani et al²¹)

O gânglio sentinela é visualizado, através de um único vaso linfático, ao fim de 5 minutos. As imagens subsequentes mostram captação aumentada de marcador no gânglio sentinela, ao passo que o gânglio adjacente é visualizado de forma mais ténue.

Após a detecção de um ou mais GS, estes devem ser removidos, com posterior reavaliação do local operatório de modo a garantir que a área de radioatividade foi completamente removida e que não existem GS adicionais. A remoção completa dos GS é confirmada pela redução dos níveis de radioatividade na axila para valores basais²¹.

A análise histopatológica é realizada no gânglio linfático com o índice de radioatividade mais elevado, bem como em qualquer gânglio adicional cuja radioatividade corresponda a, pelo menos, 20% da radioatividade do gânglio “mais quente”²¹. O exame histológico pode ser intra-operatório, através da análise de “frozen-sections”, ou realizado após fixação e imersão em parafina³⁴. Geralmente, associam-se estes dois métodos de análise histopatológica. O conhecimento, durante a intervenção cirúrgica, do estado do(s) GS, permite ao cirurgião decidir acerca da realização ou não de DA. Após o exame extemporâneo, os GS

são desidratados, limpos e embebidos em blocos de parafina. Os GS com diâmetro inferior a 5mm são fixados sem corte, os que apresentam um diâmetro entre 5 e 10 mm são bisseccionados ao longo do seu maior eixo e os GS com diâmetro superior a 1 cm são cortados em intervalos de 3 a 4 mm³⁵. Os cortes são depois analisados através da técnica da hematoxilina e eosina ou através de técnicas de imunohistoquímica (IHQ)³⁴. De acordo com Breslin et al³⁶, a realização de cortes seriados, bem como as técnicas de IHQ com vista à detecção de micrometástases no GS, são duas estratégias que permitem melhorar a precisão e a taxa de sucesso da BGS. Por outro lado, Mariani et al²¹ verificaram que incidências mais baixas de resultados falso-negativos (FN) ocorrem quando é realizada análise histopatológica extensiva do GS.

IV) Biópsia do Gânglio Sentinela *versus* Dissecção Axilar

A DA foi, até à década de 90, um tratamento *standard* no cancro da mama³⁷. Este procedimento fornece controlo regional da doença e informação importante acerca do seu estadiamento^{8,11}. No entanto, Mathiesen et al¹¹ demonstraram que a remoção agressiva de gânglios linfáticos axilares não contribui significativamente para o controlo local da doença. Para além disto, metástases ganglionares são encontradas em apenas 40% das doentes que realizam DA, pelo que as restantes doentes não tiram benefício terapêutico deste procedimento⁸. Além destes factos, os carcinomas da mama são diagnosticados, progressivamente, em estádios mais precoces, nos quais 70 a 80% das doentes apresentam gânglios linfáticos axilares patologicamente negativos⁸. Por outro lado, foi demonstrado que tumores primários pequenos, bem como carga tumoral axilar reduzida estão associados a um menor risco de envolvimento dos GNS⁷. Deste modo, a necessidade de DA em todas as

doentes com cancro da mama, nomeadamente nas doentes com carcinoma em estádios iniciais, tem sido questionada¹⁰. Por outro lado, a significativa morbilidade associada a esta intervenção motivou a procura de um procedimento minimamente invasivo, mas que fosse igualmente capaz de estadiar e fornecer controlo loco-regional da doença^{7,11}. Foi neste contexto que surgiu a BGS.

A BGS é uma técnica minimamente invasiva, de fácil aprendizagem, rápida, viável e de grande precisão^{4,11}. É aplicável numa grande variedade de cenários clínicos, sendo suficientemente robusta para suportar variações na sua execução⁴. Tem um custo inferior à DA, até porque permite reduzir a estadia hospitalar^{12,14}. De acordo com Luini et al¹⁸, a BGS pode ser realizada sob anestesia local, sendo que esta abordagem não só diminui o tempo cirúrgico, como aumenta a aceitação da BGS pelas doentes.

A BGS está associada a menor morbilidade e menos casos de complicações documentadas, em comparação com a DA^{4,7,9,18}. Após BGS poderá ocorrer, ocasionalmente, um hematoma local, de extensão limitada, enquanto que após DA a morbilidade é bastante mais significativa¹⁴. Este procedimento tem sido associado com ocorrência de dor, linfedema mórbido, formação de seroma, e infecção¹¹. Estão ainda descritos casos de lesões vasculares e do plexo braquial⁸. Rietman et al⁷ realizaram um estudo prospectivo que comparou a morbilidade do membro superior homolateral a longo prazo e a qualidade de vida (QOL) 2 anos após BGS *versus* DA. Vários critérios foram avaliados, nomeadamente a dor, movimentos do ombro, força muscular, volume do braço, realização de actividades de vida diária (AVD) e QOL. Demonstrou-se que a DA constitui um factor de risco para morbilidade do membro superior, verificando-se maior dor, limitação de movimentos, diminuição da força muscular e aumento do volume do braço em consequência deste procedimento, em

comparação com a BGS. Além disto, conclui-se que a limitação na realização de AVD e a diminuição da QOL, incluindo a ocorrência de insónia, ocorre com maior frequência na sequência de DA.

Ao permitir a remoção de menos gânglios axilares, com uma abordagem mais direccionada para um único gânglio (ocasionalmente 2 ou 3), a BGS permite uma análise patológica mais rigorosa, aumentando a precisão do estadiamento^{9,11,38}. De acordo com Giuliano et al³⁹, a maior sensibilidade da BGS relativamente à DA deve-se, precisamente, a esta abordagem direccionada para os gânglios axilares de maior relevância clínica.

A BGS apresenta um valor preditivo negativo muito alto no que se refere ao estadiamento de doentes com cancro da mama e gânglios axilares clinicamente negativos¹⁶. Através deste procedimento, é possível prever com alto grau de precisão a presença de doença metastática nesses gânglios¹². A BGS apresenta, ainda, elevada sensibilidade e baixas taxas de falsos negativos (FN)^{6,8,9,37}. Em Centros com maior experiência na aplicação desta técnica, estas taxas podem atingir, respectivamente, os 100%^{40,41,42} e valores inferiores a 5%^{41,43}.

A BGS pode, ainda, melhorar a sobrevivência das doentes com cancro da mama. Veronesi et al⁴⁴ realizaram um estudo randomizado no qual compararam os resultados, em termos de sobrevivência global, entre doentes submetidas a BGS isolada ou BGS seguida de DA, após 10 anos de “follow-up”. Verificou-se que a sobrevivência global foi superior no grupo de doentes submetidas a BGS isolada. Também Vanderveen et al⁴⁵ defendem que a BGS contribui para um aumento da sobrevivência global das doentes com cancro da mama em estadio precoce. De acordo com estes autores, esta técnica apresenta maior incidência de gânglios positivos para invasão tumoral relativamente à DA, aumentando a precisão do estadiamento nestas doentes⁴⁵.

Desta forma, a BGS é eficaz no controlo loco-regional da doença, permitindo que muitas doentes com cancro da mama sejam poupadas à DA e ao seu impacto negativo na qualidade de vida^{9,11,19,37}.

V) Factores clínico-patológicos preditivos do envolvimento metastático do Gânglio Sentinela

Em 65 a 70% das doentes com neoplasia invasiva da mama que realizam BGS, o GS está livre de metástases¹⁰. Considerando este facto, é importante conhecer os factores preditivos do envolvimento metastático do GS, a fim de determinar quais as doentes com baixo risco de metástases ganglionares axilares, nas quais a BGS e a DA podem ser evitadas. Vários factores clínico-patológicos foram estudados como possíveis factores preditivos do envolvimento ganglionar axilar: tumor primário palpável, tamanho do tumor primário, tipo histológico, grau de malignidade, multifocalidade, presença de invasão linfovascular peritumoral, estado de receptores hormonais e idade jovem. No entanto, nenhuma destas características, isolada ou combinada com outras, foi considerada como factor preditivo suficientemente poderoso para justificar a não realização de BGS ou de DA. Os resultados dos estudos relativos a cada uma dessas características são controversos¹⁰.

Ravdin et al⁴⁶ determinaram que as concentrações de receptores hormonais de progesterona eram um factor preditivo independente da ocorrência de metástases ganglionares axilares.

De acordo com Silverstein et al⁴⁷, doentes com tumores de maior diâmetro inferior a 15 mm, de baixo grau nuclear e sem invasão linfovascular, apresentam um risco de metástases ganglionares axilares nunca superior a 6%.

No estudo de Chua et al⁴⁸, não foi detectada qualquer metástase ganglionar axilar em doentes com tumores de maior diâmetro até 5mm, unifocais, sem invasão linfovascular e sem gânglios axilares palpáveis.

No IEO, Viale et al¹⁰ conduziram um estudo em 4351 doentes com carcinoma mamário invasivo, submetidas a BGS. Foi possível determinar 5 factores preditivos independentes do estado do GS: tamanho do tumor primário, invasão vascular peritumoral, tipo histológico do tumor, estado de receptores hormonais de progesterona e multifocalidade. O tamanho do tumor e a presença de invasão vascular peritumoral, emergiram como os factores preditivos mais poderosos da presença de metástases no GS. Uma histologia favorável do tumor primário (tumor medular, cribiforme, tubular ou mucinoso) resultou numa redução de 45% do risco de metástases no GS. A ausência de receptores hormonais de progesterona foi associada a uma redução de 27% desse mesmo risco.

Com base nestes factores, foi construído um modelo preditivo, no qual as doentes foram estratificadas em diferentes categorias, consoante o risco de metástases no GS. Doentes com tumores de histologia favorável, com maior diâmetro até 1cm, sem invasão vascular peritumoral, foram considerados como tendo o menor risco de envolvimento do GS, sendo esse risco de 9,5%. Contrariamente, as doentes que apresentassem tumores combinando essas três características apresentavam um risco superior a 77% de metástases no GS¹⁰.

Deste modo, não foi possível encontrar nenhuma constelação de características preditivas para as quais o risco de metástases no GS fosse suficientemente baixo, ao ponto de justificar omissão da BGS. Consequentemente, foi recomendado que, em todas as doentes com cancro da mama, elegíveis para BGS, esta continuasse a ser o procedimento *standard*¹⁰.

VI) Indicações e Contra-Indicações da Biópsia do Gânglio Sentinela

Quando a BGS foi introduzida na prática clínica, a sua fiabilidade era apoiada por poucos dados clínicos, além do facto de a experiência dos cirurgiões nesta área ser muito limitada. Desta forma, a aplicação desta técnica estava restrita a determinadas situações. Assim, a BGS estava indicada apenas para tumores invasivos unifocais, pequenos (até 2cm de maior diâmetro), com gânglios axilares clinicamente negativos e sem cirurgia ou tratamento médico prévio⁹. As contra-indicações mais frequentemente consideradas para esta técnica eram: presença de gânglios linfáticos suspeitos na avaliação clínica pré-operatória da axila, tumor com maior diâmetro superior a 2cm, doença multifocal e multicêntrica, cirurgia mamária ou biópsia excisional prévia, cirurgia axilar prévia, e quimioterapia (QT) neoadjuvante prévia. No entanto, com o aperfeiçoamento da BGS e à medida que os cirurgiões adquiriram mais experiência nesta área, as suas indicações foram-se tornando mais amplas⁴. Este facto permitiu englobar um número crescente de doentes que podem, deste modo, ser poupadas de uma DA¹⁶.

1.Cirurgia mamária prévia

De acordo com os conhecimentos existentes acerca da drenagem linfática da mama, sabe-se que os tumores da mama drenam através de canais linfáticos aferentes comuns para um gânglio sentinela axilar comum, independentemente da localização do tumor. Assim, a mama drena como unidade única, sendo a verdadeira questão a drenagem da mama e não a do tumor. Por outro lado, o número e localização dos GS são determinados pelo número de vias linfáticas aferentes para a axila⁴⁹.

Para a BGS ser eficaz, é necessário um fluxo linfático intacto desde a localização do tumor primário ou da recorrência tumoral. Após cirurgia mamária, a alteração da anatomia da drenagem linfática da mama poderá, não só pôr em causa a viabilidade da BGS, como aumentar a taxa de FN desta técnica^{49,50}. Assim, é legítimo que, durante muito tempo, se tenha considerado a cirurgia mamária prévia como contra-indicação para a realização da BGS.

Tendo em conta estas considerações, Intra et al⁴ realizaram um estudo piloto sobre BGS após mastectomia total prévia. Este estudo englobou 4 doentes submetidas a mastectomia total sem cirurgia axilar, que desenvolveram uma recorrência invasiva subdérmica limitada, susceptível de excisão cirúrgica. Atendendo à realização de mastectomia prévia nestas doentes, os investigadores que conduziram este estudo colocaram 3 questões:

- a drenagem da parede torácica ainda existe?
- para onde é esta drenagem anatomicamente dirigida?
- se um novo GS existe, será o seu valor preditivo biologicamente comparável ao de um GS de uma mama não operada?

Foi realizada BGS nestas doentes sendo que, em todas elas, foi possível identificar um GS axilar. Assim, a identificação do GS não levantou, neste caso, quaisquer problemas. No entanto, para demonstrar o seu valor preditivo seria necessário um estudo baseado numa população maior e com um período de follow-up mais longo.

Haigh et al⁵¹ realizaram um estudo com o objectivo de determinar o impacto da cirurgia mamária prévia (entre outros factores) na precisão da BGS, tendo concluído que o sucesso desta técnica não é afectado pelo volume de tumorectomia.

Vários estudos^{16,52,53} têm defendido que, se ocorrer tempo suficiente entre a mastectomia e a recorrência local, poderá ocorrer uma restauração fisiológica da drenagem linfática da mama. Um novo GS poderá, então, ser detectado, graças ao estabelecimento de uma nova ligação entre a parede torácica e os gânglios linfáticos loco-regionais. Estas considerações introduzem um novo conceito dinâmico do gânglio sentinela: “Não um gânglio sentinela para sempre, mas sempre um novo gânglio sentinela”⁴. Assim, estes investigadores consideram que “não há razões anatómicas ou fisiológicas para excluir esta oportunidade diagnóstica *a priori*”, sendo a BGS recomendada em caso de recorrência tumoral susceptível de excisão cirúrgica, com gânglios axilares clinicamente negativos, mesmo em doentes mastectomizadas⁴.

Tendo em conta o conceito dinâmico do GS e considerando que a precisão da BGS não é afectada pelo volume e extensão da tumorectomia, vários autores propuseram a realização desta técnica igualmente após cirurgia conservadora da mama⁵³.

2. Biópsia mamária prévia

A fiabilidade da BGS após biópsia mamária prévia tem sido, igualmente, posta em causa.

No IEO, Luini et al⁵⁴ conduziram um estudo em 543 doentes que foram submetidas a BGS após biópsia mamária prévia, das quais 465 receberam cirurgia mamária adicional. A taxa de identificação do GS foi de 99%.

Num estudo realizado por Heuts et al⁵⁵, 88 doentes previamente submetidas a biópsia excisional realizaram BGS, tendo este procedimento sido bem sucedido em 87 destas doentes.

Também de acordo com Mattia Intra et al⁴ e Haigh et al⁵¹, a técnica da BGS tem igual sucesso e precisão após biópsia excisional ou “core-biopsy”.

Deste modo, concluiu-se que a BGS pode ser considerada um procedimento *standard*, mesmo após biópsia mamária prévia⁴⁹.

3. Biópsia do Gânglio Sentinela ou cirurgia axilar prévia

“Aproximadamente 5 a 15 % das doentes submetidas a BGS e tratadas com cirurgia conservadora da mama, têm alto risco para doença recorrente local dentro de 10 anos.”^{16,56} No entanto, BGS e/ou cirurgia axilar prévias eram consideradas contra-indicações para a realização de BGS, em virtude de poderem alterar a anatomia da drenagem linfática da mama. Tendo isto em conta, vários autores procuraram determinar se uma segunda BGS seria uma opção adequada em doentes com recorrências tumorais ou novos tumores primários ipsilaterais, nas quais a axila permanecesse clinicamente negativa⁴⁹.

No IEO, Intra et al⁵⁶ realizaram um estudo que englobou 202 doentes, previamente submetidas a BGS (cujo resultado foi negativo) e cirurgia conservadora da mama, que desenvolveram uma recorrência tumoral ipsilateral, susceptível de nova cirurgia, e que apresentavam gânglios axilares clinicamente negativos. Em 65 doentes foi efectuada uma segunda BGS, sendo que a taxa de identificação do GS foi de 96,9%. Assim, a execução da BGS não foi, neste caso, prejudicada pela realização de uma BGS prévia. Um outro estudo¹⁶, conduzido na mesma Instituição, avaliou 79 doentes submetidas a BGS com resultados negativos e cirurgia conservadora da mama prévias, que desenvolveram recorrências tumorais durante o “follow-up”. Em 18 destas doentes (12 com verdadeiras recorrências locais do tumor e 6 com novos tumores primários ipsilaterais) os gânglios linfáticos axilares permaneceram clinicamente negativos, pelo que lhes foi proposta uma segunda BGS. A taxa de identificação do GS foi de 100%, não tendo sido observadas diferenças relativamente ao número de GS observados ou

ao tempo necessário para visualização cintigráfica dos GS entre os casos de recorrências locais e os casos de novos tumores primários ipsilaterais.

Também de acordo com Port ER et al⁵², a identificação do GS não foi dificultada por BGS ou cirurgia axilar prévia, sobretudo nos casos em que foram removidos menos de 10 gânglios no procedimento anterior. No entanto, a taxa de identificação do GS foi de 75% e, portanto, inferior à dos estudos do IEO referidos anteriormente. Esta menor taxa de identificação do GS poderá dever-se a uma maior extensão do tratamento cirúrgico da axila. Esta explicação está de acordo com o estudo de Taback et al⁵⁷, no qual foi observada uma menor taxa de identificação do GS nas doentes submetidas a DA comparando com as doentes submetidas a BGS prévia. Neste estudo, a taxa de identificação global do GS foi de 73%.

Assim, estes estudos^{16,52,56} demonstraram que BGS ou cirurgia axilar prévia não são contra-indicações para a realização de BGS. Apesar de a BGS e a cirurgia axilar poderem alterar a drenagem linfática, se decorrer tempo suficiente entre a intervenção cirúrgica e a recorrência tumoral ou o aparecimento de um novo tumor primário, uma nova “ponte linfática” poderá ligar a mama à axila operada. Assim, este novo caminho linfático irá permitir a identificação de um novo GS, que é o verdadeiro GS do novo tumor/ recorrência tumoral, tal como o primeiro GS era do primeiro tumor⁴⁹. Estas considerações apoiam o conceito dinâmico do GS referido anteriormente: não um GS para sempre, mas sempre um novo GS⁴⁹.

Porém, é desconhecido o tempo mínimo necessário para a restauração da drenagem linfática entre a primeira e a segunda BGS. Geralmente, considera-se que uma recorrência precoce após cirurgia conservadora da mama deverá corresponder a doença residual e não a uma verdadeira recorrência. Assim, a primeira BGS tem o mesmo valor preditivo para o tumor primário e para essa doença residual. Neste caso, uma segunda BGS não estaria indicada⁵⁶.

No entanto, em doentes submetidas a BGS ou cirurgia axilar prévia, que desenvolveram verdadeiras recorrências tumorais ou novos tumores primários ipsilaterais, nas quais os gânglios linfáticos axilares permanecem clinicamente negativos, há indicação para realização de BGS⁵⁶.

4.Cirurgia mamária estética prévia

Nas sociedades ocidentais, um número crescente de mulheres recorre à cirurgia mamária estética. Importa conhecer a viabilidade da BGS no caso de estas mulheres virem a apresentar neoplasia da mama⁵⁰.

Por poder alterar a anatomia da drenagem linfática da mama, a cirurgia mamária estética prévia foi, durante muito tempo, considerada uma contra-indicação à realização da BGS. Porém, tendo vários estudos demonstrado a viabilidade e fiabilidade da BGS em doentes submetidas a cirurgia mamária ou axilar prévia^{16,49,56}, muitos investigadores quiseram testar a validade deste procedimento após cirurgia cosmética da mama.

Existem várias publicações^{58,59} que concluíram que a mamoplastia de aumento por via transaxilar prévia não afecta a viabilidade e fiabilidade da BGS

No IEO, Fernandez et al⁵⁰ realizaram um estudo no qual 70 doentes com cirurgia mamária estética prévia foram submetidas a BGS. Cinquenta tinham sido submetidas a mamoplastia de aumento, por abordagem periareolar ou inframamária; 20 tinham sido submetidas a mamoplastia de redução, através da técnica do T invertido. A taxa de identificação do GS foi de 100%. Apesar de a mamoplastia de redução envolver maior mobilização da glândula e um processo de cicatrização mais extenso, não houve diferenças na taxa de identificação do GS entre as doentes que realizaram mamoplastia de redução ou de aumento.

Assim, actualmente, a cirurgia mamária estética prévia não é considerada contra-indicação para a realização de BGS⁵⁰.

5.Carcinoma da mama multifocal e multicêntrico

A BGS é um método de estadiamento fiável nas doentes com carcinoma da mama unifocal. Porém, tumores multifocais e tumores multicêntricos eram, inicialmente, considerados contra-indicações à realização da BGS³.

Clinicamente, o carcinoma multicêntrico da mama traduz-se na presença de, pelo menos, 2 tumores primários invasivos em dois quadrantes diferentes da mama, ou no mesmo quadrante, mas separados de, pelo menos, 5cm. No carcinoma da mama multifocal, existem vários focos tumorais, mas estes estão localizados no mesmo quadrante da mama³. Partindo da premissa que múltiplos tumores ou focos tumorais drenariam para múltiplos gânglios axilares, através de troncos linfáticos diferentes, a BGS era considerada contra-indicada na presença deste tipo de tumores³. Este paradigma foi reforçado por um estudo de Ozmen et al⁶⁰, que avaliou 111 doentes com cancro da mama submetidas a BGS. Doença multifocal estava presente em 21 dessas doentes. Verificou-se que tumores com maior diâmetro superior a 2cm e tumores multifocais, estavam associados a uma diminuição da precisão e a um aumento da taxa de FN da BGS.

Gentilini et al³ realizaram um estudo no qual 42 doentes com carcinoma multicêntrico e gânglios axilares clinicamente negativos foram submetidas a BGS. A taxa de identificação do GS foi de 100%. O número de GS identificados por doente foi semelhante nas doentes que foram submetidas a injeção única ou dupla.

No Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁶¹, 5 doentes com dois tumores situados em quadrantes diferentes da mama, foram submetidas a duas injeções, uma de corante azul e

outra de radiocolóide, realizadas em diferentes localizações. Em todos os casos foi identificado, pelo menos, um GS na axila. Na mesma Instituição, um estudo de Tousimis et al⁶² englobou 70 doentes com carcinoma multicêntrico ou multifocal da mama, que foram submetidas a mastectomia e BGS com dissecação axilar planeada. A taxa de identificação do GS foi de 96%. A sensibilidade e a taxa de FN da BGS foram, respectivamente, 92% e 8%.

Num estudo de Schrenk et al⁶³, foi realizada BGS em 21 mulheres com carcinoma multicêntrico da mama. A taxa de identificação do GS foi de 100% e a taxa de FN foi de 0%. Numa outra investigação, realizada por Krumar et al⁶⁴, 48 doentes com carcinoma multicêntrico ou multifocal da mama foram submetidas a BGS. A taxa de identificação do GS foi de 93,5%. Quer a sensibilidade, quer o valor preditivo negativo da BGS determinados neste estudo, foram de 100%.

Klimberg et al⁶⁵ determinaram uma taxa de identificação do GS que era sobreponível, quer a injeção fosse administrada por via subareolar ou peritumoral.

Assim, vários estudos^{3,61,62,62,64,65} demonstram que a BGS realizada, tanto em doentes com tumores multicêntricos, como em doentes com tumores multifocais, tem índices de identificação, sensibilidade e taxas de FN semelhantes às da BGS realizada em doentes com tumores unifocais. Estes achados podem ser explicados pela anatomia da drenagem linfática da mama. Como foi já referido anteriormente, a mama drena como uma unidade única para a axila, pelo que a drenagem linfática da mama coincide com a do tumor, independentemente da localização deste último⁴⁹. Assim, a variável que determina o número e localização dos GS é o número de ductos linfáticos aferentes para a axila e não a localização do tumor ou o número de focos tumorais. É por este motivo que o número e localização das injeções não influenciam a taxa de identificação do GS³.

Deste modo, recomenda-se que a BGS seja considerada, quer em doentes com carcinoma multicêntrico, quer em doentes com doença multifocal, desde que estas apresentem gânglios axilares clinicamente negativos³. No entanto, a presença de múltiplos focos tumorais parece estar associada a maiores taxas de metástases ganglionares, comparativamente às lesões unifocais de dimensões semelhantes³. Assim, em doentes com tumores multicêntricos e multifocais, deverá ser realizada exploração cuidadosa da axila, de modo a diminuir o risco de uma BGS falsamente negativa³.

6. Quimioterapia neoadjuvante prévia

No sentido de possibilitar cirurgia conservadora a um número cada vez maior de doentes com cancro da mama, tem-se assistido a uma crescente utilização da QT neoadjuvante na abordagem desta doença^{37,49,66}. Esta terapêutica começou por se aplicar, sobretudo, na abordagem dos tumores de grande volume e localmente avançados³⁷. Porém, devido à sua capacidade de “downstaging” e de avaliação da resposta tumoral *in situ*, a sua utilização foi estendida ao tratamento de tumores de estadio inicial^{37,66}.

O modo como a BGS se deve inserir na sequência do tratamento com QT neoadjuvante tem sido largamente debatido; isto é, coloca-se a questão se a BGS deve ser realizada antes ou após a QT neoadjuvante³⁷.

A QT pode condicionar uma fibrose excessiva dos linfáticos tumorais ou, mesmo, obstruí-los com material celular e/ou êmbolos tumorais⁶⁶. Neste contexto, a viabilidade e fiabilidade da BGS poderão ser questionadas^{37,66}. Por este motivo, a realização de QT prévia foi, inicialmente, considerada uma contra-indicação para a realização de BGS, optando os investigadores por realizar esta técnica antes da terapêutica neoadjuvante^{3,9,37}.

A BGS realizada antes da QT neoadjuvante é tecnicamente viável e tem boas taxas de identificação do GS³⁷. Para além disso, esta abordagem fornece informação útil aos oncologistas, permitindo-lhes estadiar a doença e planear a terapêutica neoadjuvante consoante a presença ou não de doença metastática ganglionar³⁷. De acordo com a prática *standard*, se o resultado da BGS é positivo há, desde logo, indicação para realizar, após a QT neoadjuvante, uma DA, concomitantemente com a cirurgia definitiva da mama^{37,66}. No entanto, “a QT neoadjuvante pode esterilizar as metástases axilares em 25 a 33% dos casos, estando a doença limitada ao GS em 30 a 50% dos casos”³⁷. Assim, muitas das DA realizadas após a QT neoadjuvante serão desnecessárias, acabando as doentes por não beneficiar do efeito de “downstaging” da QT^{37, 66}. Para além disto, esta abordagem implica que as doentes sejam, necessariamente, submetidas a dois procedimentos cirúrgicos^{37,66}.

Por outro lado, a presença de tumor residual nos gânglios axilares após QT neoadjuvante é um importante factor prognóstico, que permite guiar a terapêutica regional, melhorando o controlo local da doença⁶⁶. Com o objectivo de avaliar a fiabilidade e validade da BGS após QT neoadjuvante, Khan et al³⁷ analisaram os resultados de vários estudos, nos quais foi realizada BGS após QT pré-operatória, em doentes com gânglios linfáticos axilares homolaterais clinicamente negativos. Foram encontradas taxas de FN variando entre os 0% e os 33%, sendo que os valores mais altos correspondem aos primeiros estudos realizados, que eram baseados em amostragens pequenas. O maior estudo realizado até à data, o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27⁶⁷, incluiu 428 doentes que realizaram mapeamento linfático com DA concomitante, após QT neoadjuvante. A taxa de identificação do GS foi de 84,8% e a taxa de FN determinada foi de 11%.

Uma meta-análise de Xing et al⁶⁶ avaliou os resultados da BGS após QT neoadjuvante. Este estudo englobou 21 artigos, que incluíam um total de 1273 doentes. A taxa de identificação do GS variou entre os 72% e os 100%, a sensibilidade da BGS variou entre os 67% e os 100% e a taxa de FN rondou os 12%.

De acordo com os resultados destes estudos, a exactidão da BGS não parece ser influenciada pela realização de QT neoadjuvante prévia. Assim, “a BGS é uma técnica viável e fiável após QT neoadjuvante, nomeadamente em doentes sem evidência clínica ou instrumental de envolvimento axilar antes do tratamento médico”⁴⁹.

No estudo realizado por Khan et al³⁷, 91 doentes foram submetidas a estadiamento axilar, previamente ao tratamento com QT neoadjuvante. O estadiamento foi realizado por ecografia, biópsia por agulha fina eco-guiada, BGS, ou através da combinação destas técnicas. Nas doentes em que o resultado da BGS foi negativo, não foi realizada cirurgia axilar adicional. Nos casos em que a BGS foi positiva, foi proposta nova BGS e DA concomitante, após a QT neoadjuvante. Em 33% dos casos inicialmente diagnosticados como tendo gânglios positivos para doença metastática, a DA foi negativa. Nas doentes em que o diagnóstico de doença ganglionar havia sido feito com BGS prévia à QT neoadjuvante, não foi possível determinar se a DA negativa era consequência da quimio-resposta ou se essas doentes não tinham metastização axilar adicional *a priori*. Por outro lado, entre as doentes cuja doença ganglionar foi diagnosticada por biópsia de agulha fina eco-guiada, 30% apresentaram uma DA negativa para metástases ganglionares. Esta percentagem representa o grupo de doentes nas quais se verificou uma resposta axilar completa à QT.

Assim, este estudo demonstrou que a abordagem mais benéfica para as doentes consistirá na realização de BGS antes e após QT neoadjuvante, uma vez que importa distinguir as doentes

sem metástases ganglionares na altura do diagnóstico, daquelas cujas metástases axilares foram esterilizadas pela QT neoadjuvante. Por um lado, a BGS prévia à QT neoadjuvante possibilitará um estadiamento inicial da doença e um planeamento adequado da terapêutica neoadjuvante. Por outro, uma BGS de “follow-up”, após QT neoadjuvante, não só fornece informação prognóstica importante, como consiste num meio viável e preciso para identificar as doentes sem metástases axilares residuais. Nestas, um adiamento da DA deverá ser considerado, de modo a diminuir o número de cirurgias de esvaziamento axilar desnecessárias³⁷.

7.Carcinoma Ductal *in situ*

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa cerca de 20% dos cancros da mama⁵. Por definição, este tumor consiste numa proliferação de células epiteliais neoplásicas confinadas à membrana basal dos ductos mamários⁵. Assim, uma vez que o CDIS não tem capacidade de metastizar, a DA não está indicada neste contexto^{5,68}. Recentemente, um novo termo foi proposto para classificar esta neoplasia, diferenciando-a dos tumores invasivos: Neoplasia Intraepitelial Ductal⁶⁹.

Embora, por definição, o CDIS não tenha capacidade de metastização, os dados da literatura referem que, nas doentes com este tipo de tumor, existe um risco de envolvimento do GS que varia entre os 1,3% e os 13%⁵. Além disso, historicamente, cerca de 1% a 2% das doentes com CDIS submetidas a DA apresentam metástases axilares adicionais detectadas pelo método da hematoxilina e eosina⁵. A taxa de mortalidade específica desta doença é 1% a 2%⁵. Apesar de os valores destas taxas serem baixos, teoricamente eles deveriam corresponder a 0%. Foi sugerido que a ocorrência de metástases axilares e a mortalidade em doentes

inicialmente diagnosticadas com CDIS se poderia dever ao facto de este tumor poder alojar focos invasivos demasiado pequenos para serem detectados no exame patológico de rotina^{5,69}.

Deste modo, alguns autores⁷⁰ defendem a realização de BGS rotineiramente no estadiamento do CDIS. Porém, outros estudos^{71,72} questionaram esta abordagem, procurando determinar as indicações para realização da BGS nas doentes com este tipo de carcinoma da mama. Historicamente, consideram-se os seguintes factores preditivos de doença invasiva, nas doentes com CDIS: tumores de grandes dimensões (> 2 cm), de alto grau de malignidade, com necrose do tipo comedocarcinoma e presença de massa palpável ou apreciável por estudos de imagem⁵.

No IEO, Veronesi et al⁶⁸ realizaram um estudo no qual 508 doentes com CDIS puro (casos de CDIS com microinvasão foram excluídos) foram submetidas a BGS. Metástases ganglionares foram detectadas em apenas 9 dessas doentes (1,8%), das quais 5 apresentavam apenas micrometástases, tendo 8 doentes realizado DA. Em todas elas, o GS era o único gânglio envolvido. Foram determinados dois factores independentes preditivos da existência de metástases no GS: o tamanho do tumor (no grupo com BGS positiva, o tamanho mediano do tumor era de 22,3mm; no grupo com BGS negativa, o tamanho mediano do tumor era de 12,1mm) e o subtipo histológico comedocarcinoma (22,2% dos tumores nas doentes com BGS positiva eram comedocarcinomas enquanto que, nas doentes com BGS negativa, este subtipo histológico representava apenas 10,2% dos tumores).

Na Universidade do Texas, Yen et al⁵ realizaram um estudo com o objectivo de determinar quais as doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS, nas quais o risco de doença invasiva era suficientemente elevado para justificar a realização de BGS. Neste estudo, 398 doentes com diagnóstico inicial de CDIS foram submetidas a ressecção cirúrgica do tumor e, na

totalidade das doentes, as margens de ressecção cirúrgica eram negativas. A BGS foi realizada em 35% das doentes. Destas, 10% apresentavam envolvimento metastático do GS, sendo o único factor preditivo deste resultado a presença de um tumor palpável. Entre as 99 doentes com CDIS puros, apenas 3 (3%) tiveram uma BGS positiva. Em todas elas foram detectadas micrometástases no GS.

Os factores preditivos da realização de BGS nas doentes deste estudo foram: CDIS de grandes dimensões imagiológicas (> 4 cm) e presença de comedonecrose. Este facto pode ser explicado pela convicção dos cirurgiões de que estes factores estariam associados a um maior risco de doença invasiva. Porém, foram determinados quatro factores independentes, preditivos de doença invasiva em doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS: idade ≤ 55 anos; diagnóstico por biópsia “core-needle”; CDIS ≥ 4 cm; tumores de grau 3. A presença de comedonecrose e de massa tumoral clinicamente palpável não foram factores preditivos de doença invasiva. Em 20% das doentes foi detectada doença invasiva no exame patológico final, sendo este positivo para invasão tumoral em 79% das doentes com BGS positiva⁵.

Intra et al⁶⁹ realizaram um estudo no qual 854 doentes com diagnóstico inicial de CDIS puro foram submetidas a BGS. Envolvimento metastático do GS foi detectado em 12 doentes (1,4%), 7 das quais apenas com micrometástases e as 5 restantes com macrometástases. Em 4 doentes o GS apresentava, apenas, células tumorais isoladas (CTI). A DA foi realizada em 11 doentes (5 com GS macrometastáticos e 6 com GS micrometastático). Em todas as doentes que realizaram DA, o GS foi o único gânglio metastático detectado. Ao longo do “follow-up”, considerando as 16 doentes com envolvimento metastático do GS, 2 desenvolveram metástases loco-regionais e 1 desenvolveu uma metástase hepática. Considerando as doentes com BGS negativa, nenhuma desenvolveu qualquer metástase. Os padrões histológicos mais

frequentemente encontrados nas doentes com CDIS puro e BGS positiva foram tumores sólidos e cribiformes. Foram determinados três factores independentes, preditivos de doença invasiva em doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS: idade inferior a 50 anos, apresentação clínica do tumor como massa palpável ou visualizada através de meios imagiológicos e tumor de grau 3.

Estes estudos demonstram que, apesar de o risco de envolvimento metastático do GS nas doentes com CDIS ser baixo, ele existe. Tendo em conta que, teoricamente, o CDIS não tem capacidade de metastização, o que poderá explicar este fenómeno?

No estudo de Intra et al⁶⁹, todas as doentes em que foi detectado envolvimento tumoral do GS tinham sido submetidas a biópsia mamária prévia; o que se verificou em apenas 72,2% das doentes com BGS negativa. No estudo de Veronesi et al⁶⁸, 77,8% das doentes com BGS positiva haviam sido submetidas a procedimento diagnóstico invasivo prévio, enquanto que apenas 58,9% das doentes com BGS negativa tinham sido submetidas a um procedimento desse tipo. Considerando estes dados, foi colocada a hipótese de que os procedimentos diagnósticos invasivos poderão deslocar células epiteliais para o sistema linfático e, conseqüentemente, para o GS^{68,69}. Mas serão estas células verdadeiras metástases? E qual o seu valor prognóstico?

Um estudo realizado por Tamhane et al⁷³, avaliou os gânglios linfáticos axilares de 26 doentes com CDIS diagnosticado por biópsia “core-needle” ou a céu aberto, submetidas a mastectomia e cujo exame patológico final não revelou carcinoma invasivo. Em 23% destas doentes, foi possível detectar, através de IHQ, gânglios positivos para envolvimento tumoral. Em nenhuma destas doentes ocorreu recorrência local ou doença metastática à distância. Deste modo, o mais provável é que estas células não correspondam a verdadeiras metástases.

Por outro lado, um procedimento diagnóstico invasivo poderá remover focos invasivos dos CDIS examinados. Deste modo, esses focos poderão não ser avaliados na amostra diagnóstica pré-operatória. De acordo com esta hipótese, CDIS com BGS positiva devem ser considerados verdadeiros carcinomas invasivos, que foram removidos, com verdadeiras metástases no GS⁶⁹.

Uma outra teoria foi proposta para explicar o envolvimento metastático do GS em doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS. Verificou-se que, em algumas destas doentes, apesar de uma análise exaustiva do tumor primário, surgiram metástases inesperadas no GS. Em alguns casos, as doentes desenvolveram, inclusivamente, metástases loco-regionais ou à distância durante o “follow-up”. Esta situação seria, provavelmente, uma consequência da presença de focos microinvasivos ocultos no CDIS. Assim sendo, esta hipótese defende que um CDIS com BGS positiva deverá ser considerado um carcinoma invasivo oculto, com verdadeiras metástases no GS⁶⁹.

Não é possível afirmar com segurança qual destas teorias é válida. Aliás, nada impede que as três teorias possam ser consideradas simultaneamente para explicar o envolvimento metastático do GS nas doentes com CDIS⁶⁹.

De acordo com os resultados obtidos nestes estudos, várias recomendações poderão ser propostas, sob o ponto de vista da prática clínica.

Desde que o diagnóstico de CDIS esteja garantido, a BGS poderá ser evitada. Considera-se que o diagnóstico de CDIS está garantido quando o tumor foi completamente excisado, por cirurgia conservadora ou radical, estando as margens de ressecção livres de tumor; ou quando foi removido macroscopicamente por biópsia “core-needle” ou biópsia assistida por vácuo (*clusters* limitados de microcalcificações ou lesões sólidas pequenas de maior diâmetro <

2cm). Considera-se que, nestes casos, o risco da presença de um componente invasivo na histologia final é mínimo, não justificando uma BGS⁶⁹.

Em caso de incerteza relativamente à presença de focos invasivos na histologia definitiva, justifica-se a realização de BGS. Esta situação poderá ocorrer quando o CDIS não é completamente excisado por cirurgia conservadora, quando microcalcificações multicêntricas ou difusas não são removidas na sua totalidade, ou na presença de tumores sólidos de grandes dimensões. Nestes casos, o risco de doença invasiva no exame patológico final está relacionado com o tamanho do tumor⁶⁹.

“Em 28-48% das doentes submetidas a mastectomia por CDIS, verificou-se “upstaging” do carcinoma invasivo”⁶⁹. No entanto, a mastectomia poderá comprometer a viabilidade e fiabilidade de uma futura BGS, caso esta venha a ser necessária. Assim, a BGS é considerada mandatória nas doentes que irão ser submetidas a mastectomia poupando-as, desta forma, à DA^{5,69}.

Deste modo, foi possível retirar várias conclusões destes estudos. Tendo em conta o baixo risco de envolvimento metastático do GS nas doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS, a BGS não é considerada procedimento *standard* nestas doentes, devendo ser selectivamente realizada naquelas que apresentem maior risco de doença invasiva. Nas doentes com CDIS que não apresentam factores preditivos de envolvimento metastático do GS, a BGS é considerada desnecessária^{5,68,69}.

De qualquer forma, na presença de um CDIS, deverá ser realizado um exame histológico extenso e preciso do tumor primário, que permita excluir a presença de um componente invasivo, diminuindo assim a prevalência de metástases inesperadas no GS^{5,68}.

Desta forma, tem-se assistido a um alargamento progressivo das indicações da BGS. Actualmente, a BGS considera-se indicada no cancro da mama no sexo masculino, tendo em conta que existe uma drenagem linfática semelhante à da mulher, quer em termos biológicos, quer anatómicos⁷⁴. Para além disto, comprovou-se a segurança e viabilidade desta técnica na gravidez^{75,76}. Nenhuma localização do tumor, central ou axilar é, actualmente, considerada como obstáculo à execução da BGS⁹. Também nos casos em que a palpação pré-operatória da axila ou a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) eco-guiada não são diagnósticas, a BGS deve ser considerada¹⁶. Deste modo, segundo as *guidelines* da “American Society of Clinical Oncology” publicadas em 2005⁷⁷, “a BGS está virtualmente indicada em todas as doentes com cancro da mama invasivo e gânglios clinicamente negativos”, englobando, assim, a maioria dos casos de doença não metastática. Consequentemente, foi possível diminuir a proporção de DA desnecessárias de 19% para 4%, entre 2000 e 2005⁹.

A DA permanece indicada no caso de BGS positiva^{6,9,11,18,19,20}. Também na presença de gânglios axilares palpáveis suspeitos, este procedimento é considerado o tratamento *standard*⁷⁷. No entanto, “o exame clínico da axila é falsamente positivo em até 30% dos casos”⁹ conduzindo a múltiplas DA desnecessárias. Para evitar esta situação, podem ser consideradas várias abordagens: a ecografia axilar, a CAAF eco-guiada e a Tomografia por Emissão de positrões (PET) podem ser utilizadas para avaliar a axila, na presença de gânglios linfáticos suspeitos^{9,37,78}. Apenas no caso de estes exames detectarem envolvimento tumoral desses gânglios se procederia a DA; caso contrário, estaria indicada a BGS^{9,37,78}.

VII) Factores preditivos do envolvimento ganglionar axilar adicional após Biópsia do Gânglio Sentinela positiva

O procedimento *standard* no caso BGS positiva é a DA^{6,11,18,19,20}. Porém, 40 a 70% das doentes com envolvimento metastático do GS, não apresentam outras metástases ganglionares, tornando, desta forma, a DA desnecessária^{18,49}. Assim, mesmo após uma BGS positiva, a necessidade da DA pode ser questionada.

Deste modo, importa conhecer os factores preditivos de envolvimento ganglionar adicional, no caso de BGS positiva. A ausência desses factores numa doente com carcinoma da mama deverá, assim, indicar um baixo risco de envolvimento dos GNS, devendo ser ponderada a não realização da DA nessa doente⁷⁹. Os parâmetros de risco mais frequentemente estudados são: tamanho do tumor primitivo, presença de invasão linfocelular peritumoral, tamanho das metástases no GS, método de detecção de metástases no GS, número de GS positivos, estado de receptores hormonais^{11,19,20,38,80,81,82}.

Também a localização do tumor primário na mama poderá estar relacionada com o risco de metástases nos GNS. No estudo realizado por Carvalho et al⁸², a localização do tumor no quadrante superior externo da mama foi o único factor preditivo independente do envolvimento ganglionar axilar adicional. Com base nos conhecimentos sobre a anatomia da drenagem linfática da mama, foi proposto que, nos tumores com esta localização, as metástases progridem, através de um trajecto mais curto, para a axila. Deste modo, é mais provável que ocorra um envolvimento metastático dos GNS.

De acordo com uma meta-análise de Degnim et al⁸³, existem cinco características associadas a uma maior probabilidade de metástases nos GNS: presença de macrometástases no GS

(metástases > 2mm), existência de dois ou mais GS, extensão extra-ganglionar a partir do GS, tumor primitivo > 2cm e presença de invasão linfovascular.

No estudo multicêntrico conduzido por Houvenaeghel et al⁸⁰, três parâmetros emergiram como factores preditivos significativos de envolvimento ganglionar axilar adicional: tumor primário > 2 cm (histopatológico), metástases do GS detectadas apenas por hematoxilina e eosina, presença de invasão linfovascular peritumoral.

Através de análise multivariável, Viale et al¹⁹ determinaram três factores independentes preditivos da existência de metástases nos GNS: metástases do GS > 1mm, existência de dois ou mais GS positivos, presença de invasão vascular peritumoral. Destes três factores, o mais importante na previsão de envolvimento axilar adicional foi o tamanho das metástases do GS. Estes factores foram incluídos num modelo preditivo, no qual as doentes que não cumprem nenhum destes critérios têm o risco mais baixo (13,4%) de metástases nos GNS. Verificou-se que, mesmo a combinação mais eficaz, não reduziu o risco de metástases nos GNS para menos de 10%, pelo que, mesmo em doentes sem nenhum dos três factores de risco, a DA é recomendada¹⁹.

Nos estudos de Carcoforo et al⁸⁴ e Weiser et al⁸⁵ o tamanho do tumor primário e a presença de invasão linfovascular peritumoral foram associados a um maior risco de metástases nos GNS. Também de acordo com o estudo de Turner et al⁸⁶, a presença de invasão linfovascular no tumor primário foi associada a um maior risco de envolvimento axilar adicional.

A relação entre o número de GS e o risco de metástases nos GNS não é clara, sendo que os dados existentes na literatura não são consensuais. De acordo com Rijk et al³⁸, um pequeno número de GS tem sido associado a um maior risco de envolvimento axilar adicional. Por

outro lado, Viale et al¹⁹ determinou que a presença de dois ou mais GS positivos, estava associada a uma maior probabilidade de metástases nos GNS.

Em vários estudos^{85,87,88}, o tamanho das metástases do GS emergiu como o factor preditivo mais poderoso do envolvimento axilar adicional. Quando a BGS começou a ser aplicada na prática clínica, apenas as metástases de maiores dimensões eram detectadas no GS³⁸. No entanto, à medida que surgiram novos métodos de análise histopatológica, como, por exemplo, a IHQ, metástases menores começaram a ser identificadas³⁸. A IHQ aumenta a taxa de envolvimento do GS de 9% para 47%, quando comparada com o uso isolado de hematoxilina e eosina⁸⁰. Deste modo, actualmente, micro e submicrometástases podem ser identificadas em até 34% dos GS inicialmente classificados como negativos^{38,82}. Vários estudos^{89,90} confirmam o aumento da incidência de micrometástases através de IHQ.

As metástases do GS podem ser classificadas de acordo com as suas dimensões^{19,38,82}:

- CTI ou submicrometástases (<0,2mm; pN0(i+)), definidas como pequenos *clusters* de células que, tipicamente, não mostram actividade metastática ou penetração nas paredes linfovasculares;
- micrometástases (0,2-2mm; pN1(mi));
- macrometástases (> 2mm).

Deste modo, importa conhecer o valor prognóstico de cada um destes grupos de metástases.

A taxa média de envolvimento dos GNS em doentes com GS macrometastáticos é de 52,3%⁸⁰. Este valor é suficientemente alto para justificar a realização de DA nestas doentes⁸⁰.

Porém, existe maior controvérsia quanto ao valor prognóstico de metástases menores no GS. Perante a presença de micro e submicrometástases no GS, importa conhecer o risco de metástases adicionais nos GNS e determinar o risco de subtratamento se a DA não for realizada^{19,38,80}.

Existem várias investigações que defendem que a presença de micrometástases no GS não afecta a sobrevivência global ou o risco de metástases nos GNS, relativamente a uma BGS negativa. São exemplos os estudos de Langer et al⁹¹, Carcoforo et al⁸⁴ e Nogushi et al⁹². Por outro lado, de acordo com Wada et al⁹³, em aproximadamente 80% das doentes com GS micrometastáticos, o GS é o único gânglio envolvido. Estudos recentes^{94,95} indicam que doentes seleccionadas, com GS micrometastáticos, não submetidas a DA, não apresentam maior risco de recorrência regional. Deste modo, estes autores defendem que, na presença de GS micrometastáticos, a DA é desnecessária.

Porém, outros autores^{96,97} defendem que a presença de GS micrometastáticos está associada a um pior prognóstico, em comparação com a ausência de envolvimento metastático do GS.

Schrenk et al⁹⁸ determinou que, na presença de micrometástases no GS, o risco de metástases nos GNS era de 26%.

Um estudo realizado por Carvalho et al⁸² englobou 30 doentes com cancro da mama e GS micrometastático. DA foi realizada em 25 destas doentes, 6 das quais (24%) apresentavam envolvimento axilar adicional. Os GNS envolvidos apresentavam macrometástases em 2 doentes e micrometástases em 4. A presença de, pelo menos, dois focos metastáticos no GS foi significativamente mais frequente nas doentes com envolvimento axilar adicional.

De acordo com a meta-análise de Cserni et al⁹⁹, a probabilidade de envolvimento axilar adicional na presença de um GS micrometastático é de 20,2%.

Houvenaeghel et al⁸⁰ realizaram um estudo multi-institucional, no qual 700 doentes com GS micrometastáticos foram submetidas a DA subsequente. A taxa de envolvimento axilar adicional foi de 13,4%. O risco de metástases em GNS foi semelhante para doentes com micro ou submicrometástases no GS. Em 9,9% das doentes com GS micrometastático, foi detectada, pelo menos, uma macrometástase num GNS. Estas macrometástases poderiam não ter sido diagnosticadas caso a DA não tivesse sido realizada.

Viale et al¹⁹ realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a verdadeira prevalência de CTI nos GS e as suas implicações preditivas nos restantes gânglios axilares. Este estudo englobou 1228 doentes com carcinoma da mama, com BGS positiva, que realizaram DA subsequente. As micrometástases foram divididas em dois grupos: $\leq 1\text{mm}$ versus $> 1\text{mm}$). A prevalência global de metástases axilares adicionais foi de 39,4%. De acordo com os resultados obtidos, as doentes foram estratificadas em três grupos, consoante o risco de metástases axilares adicionais após BGS positiva:

- doentes com CTI ou micrometástases $\leq 1\text{mm}$ – risco de 16,2%;
- doentes com micrometástases $> 1\text{mm}$ – risco de 30,2%;
- doentes com macrometástases – risco de 50,3%.

Foi possível concluir que não existem diferenças significativas relativamente ao risco de envolvimento axilar adicional entre as doentes com CTI e as doentes com micrometástases $\leq 1\text{mm}$. Porém, esse risco é significativamente diferente entre as doentes com micrometástases

$\leq 1\text{mm}$ ou $> 1\text{mm}$. As doentes com macrometástases apresentam o risco mais elevado de envolvimento dos GNS.

A prevalência de macrometástases nos GNS foi de 58,3% nas doentes com GS micrometastáticos e de 90% nas doentes com GS macrometastáticos. A DA permitiu, desta forma, um “upstaging” das doentes com GS micrometastáticos, mas que apresentavam macrometástases nos GNS, fornecendo importante informação prognóstica e evitando um subtratamento dessas doentes.

Rijk et al³⁸ realizaram um estudo com o objectivo de investigar a incidência de micro e submicrometástases no GS, para estimar o risco de metástases adicionais nos restantes gânglios axilares. Neste estudo, entre as 106 doentes com micrometástases no GS que realizaram DA subsequente, 19% apresentavam metástases axilares adicionais (15% eram macrometástases). Das 54 doentes com submicrometástases no GS que realizaram DA subsequente, 7% apresentavam metástases axilares adicionais (4% eram macrometástases). Deste modo, ocorreu “upstaging” em 18 doentes que revelaram metástases adicionais nos GNS. Foi oferecido tratamento adjuvante adicional a 7 dessas doentes, todas elas com GS micrometastáticos. Nas restantes 11 doentes, o tratamento sistémico já estava indicado. Caso a DA não tivesse sido realizada, 7 doentes com micrometástases no GS teriam sido insuficientemente tratadas; o mesmo não se verificou em nenhuma doente com submicrometástases no GS.

Assim, de acordo com os resultados acima apresentados^{19,38,80,82,98,99}, existe um risco considerável de envolvimento axilar adicional, incluindo macrometástases nos GNS, na presença de um GS micrometastático. Caso a DA não seja realizada, existe um risco

considerável de subtratamento dessas doentes, em virtude da não detecção das macrometástases axilares adicionais⁸⁰.

Relativamente à presença de CTI ou submicrometástases no GS, estas estão associadas a um menor risco de envolvimento axilar adicional, incluindo um menor risco de macrometástases nos GNS^{38,80}.

Deste modo, as recomendações europeias aconselham que os métodos de detecção de metástases no GS sejam orientados para a pesquisa de metástases > 0,2mm. As técnicas de IHQ não devem ser procedimentos de rotina na análise do GS, nomeadamente se tiverem como objectivo a detecção de submicrometástases^{38,80}.

Por outro lado, recomenda-se a DA como procedimento de rotina, nas doentes que apresentem macro ou micrometástases no GS. Nas doentes com submicrometástases ou CTI no GS, a omissão da DA poderá ser ponderada^{38,80}.

VIII) Falsos-Negativos após Biópsia do Gânglio Sentinela

A BGS apresenta sensibilidade e valor preditivo negativo elevados^{19,37}. Porém, ocasionalmente, esta técnica não permite uma correcta identificação da presença de envolvimento ganglionar axilar¹⁴. Assim, em algumas doentes com BGS negativa, os restantes gânglios axilares abrigam células tumorais, que poderão estar na base do desenvolvimento de metástases axilares ou à distância¹⁴. Deste modo, nas doentes com BGS FN, existe o risco de subestadiamento e subtratamento, bem como a possibilidade de doença ganglionar persistente^{11,39}.

Nano et al¹⁰⁰ sugeriram que os resultados FN da BGS têm pouco impacto na terapêutica e sobrevida das doentes. No entanto, para considerar a BGS como uma alternativa viável à DA, a sua fiabilidade tem de estar assegurada³⁹. Deste modo, importa conhecer a probabilidade de ocorrência de um resultado FN após BGS, bem como os factores geralmente associados a estes resultados. De um modo geral, uma taxa de FN inferior a 5% é considerada aceitável³⁹.

As taxas de FN relatadas têm variado entre 0% e 19%³⁹. Uma meta-análise de Miltenburg et al¹⁰¹, baseada em 13 estudos correspondentes à fase de validação da BGS, determinou uma taxa de FN média de 5,1%.

O maior estudo prospectivo multi-institucional sobre a taxa de FN após BGS, conduzido por Martin et al³⁹, englobou 4116 doentes, com tumores T1 a T3, N0, que foram submetidas a BGS seguida de DA; a taxa de FN determinada foi de 2,7%. Os seguintes factores foram considerados como preditivos independentes de resultados FN após BGS: pequeno tamanho do tumor primário (< 2,5cm), tumor localizado no quadrante superior externo da mama, experiência mínima do cirurgião, uso de técnicas de IHQ para análise do GS, remoção de um único GS e presença de um único gânglio axilar positivo.

Relativamente ao tamanho do tumor primário, vários estudos^{102,103} sugerem que tumores de maiores dimensões estão associados a uma maior taxa de FN. Porém, de acordo com Martin et al³⁹, tumores primários de menores dimensões estão associados a um menor número de gânglios axilares positivos, dificultando a identificação de um GS axilar e aumentando a taxa de FN. Uma meta-análise realizada por Kim et al⁸, não demonstrou qualquer correlação estatística entre o tamanho do tumor primário e a taxa de FN.

A experiência do cirurgião foi, no estudo multi-institucional acima referido³⁹, o factor preditivo mais importante da ocorrência de resultados FN após BGS. Verificou-se que a taxa

de FN diminuía depois de os cirurgiões terem participado em, pelo menos, 3 casos. Num estudo prévio conduzido pela mesma instituição¹⁰⁴, determinou-se que a taxa de FN era inferior a 5% quando os cirurgiões já tinham operado, pelo menos, 20 casos. Estes resultados estão de acordo com as conclusões de Tafra et al¹⁰⁵, segundo as quais os cirurgiões devem realizar, pelo menos, 30 casos para diminuir a taxa de FN. Também Kim et al⁸ concluiu que, nas instituições com maior experiência, as taxas de FN eram significativamente mais baixas. No fundo, a diminuição das taxas de FN com o aumento da experiência dos cirurgiões, traduz um aperfeiçoamento das técnicas e uma melhoria do desempenho de equipas multidisciplinares³⁹.

No que diz respeito à utilização de técnicas de IHQ para análise do GS, existem resultados controversos. No estudo de Martin et al³⁹, este foi um dos factores responsáveis pelo aumento das taxas de FN. Este facto deveu-se, provavelmente, às diferenças na interpretação dos resultados entre as várias instituições. De acordo com os resultados de outros estudos^{106,107}, a análise do GS através de IHQ poderá diminuir as taxas de FN. Porém, importa lembrar que a IHQ não é recomendada como procedimento de rotina na técnica da BGS³⁹.

A remoção de um único GS foi também considerada por Martin et al³⁹ como factor preditivo de resultados FN após BGS. O primeiro GS encontra-se, geralmente, no nível I da axila. Deste modo, a pesquisa de GS adicionais poderá resultar num estadiamento ganglionar mais preciso³⁹.

Relativamente ao número de gânglios axilares positivos após BGS, vários estudos^{102,105,108} sugerem que uma maior carga tumoral na axila aumenta a taxa de FN. Esta conclusão baseia-se na suposição de que o envolvimento tumoral dos gânglios linfáticos poderá obstruir a drenagem linfática e comprometer a fiabilidade dos resultados da BGS. No entanto, de acordo

com Wong et al¹⁰⁹, não existe qualquer correlação entre um maior número de gânglios axilares positivos e maiores taxas de FN. De acordo com Martin et al³⁹, por outro lado, existe uma associação entre uma menor carga tumoral da axila e uma maior taxa de FN após BGS.

Vários estudos^{28,110,111} procuraram determinar uma relação entre as técnicas de injeção e a ocorrência de resultados FN após BGS. Diferentes instituições defendem a utilização de diferentes técnicas, nomeadamente injeção de radiocolóide isolado, de corante azul isolado ou injeção dupla (radiocolóide e corante azul)⁸. Muitos autores^{28,110,111} defendem que a utilização de injeção dupla está associada a uma menor taxa de FN. Porém, quer o estudo multi-institucional³⁹, quer a meta-análise⁸ acima referidos, concluíram que nenhuma das técnicas é um factor preditivo independente de menores taxas de FN. Em ambos os casos, os autores defendem que a técnica de injeção deve ser escolhida de acordo com a experiência de cada instituição^{8,39}.

De acordo com a meta-análise de Kim et al⁸, verificam-se menores taxas de FN quando os estudos são compostos por um maior número de doentes. Adicionalmente, foi possível observar que, nos estudos com taxas de identificação do GS superiores a 90%, existe uma maior probabilidade de ocorrerem taxas de FN inferiores 10%. Deste modo, a taxa de FN pode ser considerada um indicador precoce da exactidão dos resultados da BGS⁸.

IX) Recorrência axilar após Biópsia do Gânglio Sentinela

A recorrência axilar após BGS é rara, independentemente do resultado da BGS ou da realização de DA concomitante no momento da cirurgia.”¹¹

Vários estudos^{11,112,113} procuraram determinar a incidência de recorrência axilar após BGS positiva.

Num estudo de Jeruss et al¹¹, 864 doentes com cancro da mama foram submetidas a BGS. Envolvimento metastático do GS foi detectado em 231 doentes, das quais 158 foram submetidas a DA; as restantes 73 foram submetidas apenas a observação periódica ao longo de um “follow-up” mediano de 27,4 meses. Envolvimento axilar adicional foi detectado em 48% das doentes com BGS positiva submetidas a DA. Porém, nenhuma das doentes com BGS positiva, quer submetida a DA, quer submetida a observação periódica, desenvolveu uma recorrência axilar ao longo do período de “follow-up”.

Estes resultados estão de acordo com os achados de Fant et al¹¹². Estes autores realizaram um estudo que englobou 31 doentes com BGS positiva, nas quais não foi realizada DA. Todas elas receberam tratamento sistémico adjuvante. Ao longo de um “follow-up” médio de 30 meses, nenhuma recorrência axilar foi observada.

Um outro estudo, realizado por Guenther et al¹¹³, englobou 46 doentes com envolvimento metastático do GS, que não foram submetidas a DA. Todas receberam irradiação da mama e algumas foram também submetidas a tratamento sistémico adjuvante. Ao longo de um “follow-up” mediano de 32 meses, nenhuma recorrência axilar foi observada.

Vários autores^{6,11,12,16} procuraram também determinar a incidência de recorrência axilar após BGS negativa.

Smidt et al⁶ determinaram uma taxa de recorrência axilar após BGS negativa de 0,46%. Neste estudo, o período mediano de “follow-up” foi de 26 meses. Os mesmos investigadores conduziram uma pesquisa na Pubmed e livraria Cochrane, tendo encontrado 10 estudos

comparáveis, correspondentes à fase de validação da BGS. Nestes estudos, as doentes foram submetidas a um “follow-up” mediano de 25 meses. A taxa média de recorrência axilar foi de 0,25% ⁶.

No IEO, Veronesi et al¹² realizaram um estudo em 516 doentes com cancro da mama que foram submetidas a BGS. Em 257 doentes, a DA foi realizada independentemente do resultado da BGS (grupo DA); em 259 doentes, a DA foi realizada apenas nos casos de BGS positiva (grupo BGS). O período mediano de “follow-up” foi de 79 meses. No grupo DA, a taxa de FN foi de 5% (8 doentes em 174 com BGS negativa). No grupo BGS, apenas uma doente entre as 167 com BGS negativa (0,6%) desenvolveu uma recorrência axilar, quando 8 casos (4,8%) eram previsíveis.

No estudo conduzido por Jeruss et al¹¹, 864 doentes foram submetidas a BGS e posterior DA ou observação, ao longo de um “follow-up” mediano de 27,4 meses. A taxa de FN foi de 4,5%, enquanto que a taxa de recorrência axilar foi de apenas 0,32%.

Deste modo, verificou-se que, após BGS negativa, as recorrências axilares ocorrem, mas com incidência inferior ao que seria de prever, tendo em conta as taxas de FN observadas ou as taxas de recorrência axilar verificadas nos estudos de validação comparáveis^{6,11,12}.

Importa perceber por que motivo a incidência de recorrência axilar é, muitas vezes, inferior à esperada, não só após BGS positiva, como também após BGS negativa. Vários factores foram considerados para justificar a disparidade entre estes resultados. Em primeiro lugar, considerou-se que o período de “follow-up” destes estudos poderá ter sido inferior ao período necessário para o desenvolvimento de metástases axilares^{6,11}. Por outro lado, em alguns destes estudos, muitas das doentes foram submetidas a QT e/ou Radioterapia (RT). Estes tratamentos poderão ter tido um efeito benéfico, atrasando ou evitando o aparecimento de

metástases^{6,11,12,16}. Para além disto, importa referir que, nos estudos de validação referidos, as taxas de identificação do GS são relativamente baixas, contribuindo para taxas de FN superiores às encontradas nos estudos subsequentes⁶. Também a possível ocorrência de doença subclínica nos gânglios axilares pode justificar a disparidade entre estes resultados. Neste contexto, foi proposta a hipótese das células estaminais tumorais¹², de acordo com a qual se considera que uma população de células tumorais é constituída por duas subpopulações: uma delas é formada por um grande número de células tumorais não estaminais, enquanto que a outra consiste num pequeno número de células estaminais tumorais. São estas últimas as responsáveis pela progressão tumoral e pelo aparecimento de metástases. Deste modo, quando surgem menos metástases ganglionares do que seria de esperar, conclui-se que, provavelmente, os gânglios não continham células estaminais tumorais, pelo que as metástases estariam destinadas a desaparecer ou a ter um longo período de dormência. Assim, é possível que estas metástases ocultas nunca se venham a tornar clinicamente evidentes, verificando-se uma incidência de recorrência axilar inferior à prevista¹².

De acordo com os estudos acima referidos, a recorrência axilar após BGS é rara. Deste modo, a BGS permite um estadiamento e controlo local adequados do cancro da mama, não só nos casos de envolvimento ganglionar conhecido, como também nos casos de doença clinicamente oculta^{11,12}.

No entanto, embora as metástases axilares após BGS sejam raras, elas devem ser detectadas precocemente. A recorrência axilar pode ser considerada como uma forma de apresentação da recorrência loco-regional⁶, razão pela qual se propõe um “follow-up” cuidadoso, com exame clínico e ecografia periódicos da axila, a fim de detectar gânglios axilares suspeitos^{12,14}.

Também a PET poderá ser utilizada, no sentido de detectar metástases axilares de dimensões reduzidas^{12,14}. De qualquer modo, perante a evidência de recorrência axilar, preconiza-se um tratamento semelhante ao que seria realizado no caso de recorrência loco-regional, acrescido de terapêutica sistémica⁶.

X) Ecografia, Doppler a cores e Citologia Aspirativa por Agulha Fina eco-guiada como métodos complementares ou alternativos à Biópsia do Gânglio Sentinela

Actualmente, a BGS é proposta às doentes com cancro da mama nas quais não é possível palpar quaisquer gânglios linfáticos axilares⁷⁷. No entanto, 15 a 60% das doentes com axila clinicamente negativa têm, de facto, metástases ganglionares⁷⁸. Para além disto, apesar das vantagens da BGS, esta é uma técnica dispendiosa e invasiva¹³. Deste modo, importa conhecer outros métodos capazes de identificar metástases ganglionares axilares⁷⁸.

Vários autores^{114,115,116} sugeriram que a ecografia da axila pode auxiliar na detecção pré-operatória de gânglios axilares envolvidos.

Couto et al¹³ realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a capacidade diagnóstica da ecografia e do Doppler a cores na identificação de metástases ganglionares axilares em doentes com cancro da mama. Este estudo incluiu 55 doentes com carcinoma primário da mama invasivo e gânglios axilares clinicamente negativos, submetidas a ecografia axilar e Doppler a cores pré-operatórios. No total, foram identificados 141 gânglios, dos quais 44 (pertencentes a 24 doentes) foram considerados positivos para envolvimento tumoral. O exame histológico, realizado após DA, revelou 989 gânglios, dos quais 77 (pertencentes a 21 doentes) apresentavam metástases. De acordo com os estudos de imagem realizados

previamente, 15 destas 21 doentes apresentavam metástases ganglionares axilares. Nas restantes 9 doentes nas quais a avaliação imagiológica era suspeita, não foram detectadas metástases ganglionares ao exame histológico. Assim, foram determinados os seguintes valores relativamente à utilização da ecografia e do Doppler a cores na detecção de metástases ganglionares axilares: sensibilidade de 71,4%, especificidade de 71,4%, valor preditivo negativo de 80,6% e valor preditivo positivo de 60%.

Num estudo realizado por Lemos et al¹¹⁷, 40 doentes com carcinoma invasivo da mama (T1/T2), não submetidas a QT neoadjuvante, foram submetidas a ecografia axilar e Doppler a cores pré-operatórios. CAAF eco-guiada foi realizada nas doentes com ecografia e/ou Doppler suspeitos. Dos 542 gânglios linfáticos removidos cirurgicamente, 11 eram histologicamente positivos para envolvimento tumoral. A CAAF eco-guiada detectou metástases em 6 destes nódulos. Assim, a sensibilidade e especificidade deste método foram, respectivamente, de 55% e 100%.

Um estudo de Rijk et al⁷⁸ englobou 726 doentes com carcinoma da mama unifocal T1 a T4, N0, que foram eleitas para realização de BGS. No total, 732 axilas foram examinadas. Todas as doentes foram submetidas a ecografia axilar e a CAAF pré-operatórias. Determinou-se que a ecografia seguida de CAAF tinha uma sensibilidade de 21% e uma especificidade de 99,8%. Em 59 axilas de 59 doentes (8% da população de estudo) foi possível detectar um gânglio suspeito à ecografia e células malignas foram identificadas nas lâminas de citologia. Deste modo, em 8% das doentes, as metástases axilares foram estabelecidas através de ecografia e CAAF, pelo que a realização de BGS seria desnecessária.

Vários autores^{114,115,116} procuraram determinar a percentagem de doentes nas quais a BGS pode ser evitada, mediante a utilização de ecografia axilar e CAAF. Os resultados variam

entre 1% e 26%, traduzindo, provavelmente, as diferenças relativas ao planeamento dos estudos. No estudo de Bonnema et al¹¹⁴, que concluiu que 26% das doentes podiam ser poupadas de BGS, uma amostra de CAAF era retirada se um gânglio fosse visualizado na ecografia, independentemente do padrão ecográfico. No estudo de Bedrosian et al¹¹⁶, no qual apenas 1% das doentes foram poupadas de BGS, todas as doentes com gânglios positivos à ecografia foram excluídas.

Com base nos estudos acima referidos, é possível concluir que, em alguns casos, o exame imagiológico e a aspiração da axila podem evitar a realização de BGS. As doentes cujas metástases axilares foram estabelecidas por estes métodos têm indicação para QT neoadjuvante, sem cirurgia axilar prévia⁷⁸. Deste modo, para além de serem procedimentos menos caros, morosos e invasivos, a ecografia, o Doppler a cores e a CAAF pré-operatórios permitem uma selecção mais criteriosa das doentes elegíveis para BGS^{13,78}.

XI) Considerações finais

A BGS é um importante meio de estadiamento axilar nas doentes com cancro da mama^{6,10,11,13,18}. Ao longo de mais de uma década, a validade e eficácia desta técnica, bem como as suas vantagens relativamente à DA, têm vindo a ser demonstradas.

Sendo um procedimento minimamente invasivo, a BGS contribui significativamente para a melhoria da qualidade de vida das doentes com cancro da mama^{4,11}. Além disso, é um procedimento de fácil execução, rápido, que permite reduzir os custos do tratamento desta doença^{4,12,14}.

Com o objectivo de englobar um número crescente de doentes com cancro da mama, as indicações da BGS foram progressivamente alargadas. Actualmente, este procedimento pode ser realizado com segurança em doentes com antecedentes de qualquer tipo de cirurgia mamária e/ou axilar, com carcinoma multifocal ou multicêntrico, ou nas quais foi realizada QT neoadjuvante prévia. Também nos casos em que a palpação pré-operatória da axila ou a CAAF eco-guiada não são diagnósticas, a BGS deve ser considerada^{3,4,9,16,37,49,50,56,66}. Para além disto, nenhuma localização do tumor, central ou axilar, é considerada obstáculo à realização da BGS⁹. Deste modo, a BGS está virtualmente indicada em todas as doentes com cancro da mama invasivo e gânglios axilares clinicamente negativos⁷⁷.

Nas doentes inicialmente diagnosticadas com CDIS, a BGS não é considerada um procedimento de rotina, devendo ser selectivamente realizada nas doentes com maior risco de doença invasiva^{5,68,69}. Na presença de gânglios axilares palpáveis suspeitos, ou perante uma BGS positiva, o tratamento *standard* continua a ser a DA^{6,9,11,18,19,20,27}.

Vários factores clínico-patológicos têm sido associados a um maior risco de envolvimento metastático do GS. No entanto, nenhuma constelação de factores foi determinada como estando associada a um risco suficientemente baixo de metástases no GS, a ponto de permitir evitar a BGS¹⁰.

Vários autores^{19,20,80,81} procuraram identificar os factores clínico-patológicos associados a um maior risco de envolvimento dos GNS após BGS positiva. O objectivo destes estudos foi determinar quais as doentes nas quais a omissão da DA poderia ser ponderada, em virtude da ausência desses factores. Foi possível concluir que a presença de micro e macrometástases no GS estão associadas a um maior risco de metástases nos GNS, pelo que, nestes casos, a DA é recomendada^{38,80}. No entanto, quando apenas CTI ou submicrometástases são detectadas no

GS, a omissão da DA poderá ser considerada^{38,80}. Além disto, as técnicas de IHQ não devem ser procedimentos de rotina na análise do GS, nomeadamente se tiverem como objectivo a detecção de submicrometástases^{38,80}.

A BGS apresenta sensibilidade e valor preditivo negativo elevados, ao passo que a sua taxa de FN é baixa^{6,8,37,77}. Porém, os resultados FN estão associados a um maior risco de subestadiamento e subtratamento das doentes com cancro da mama^{11,39}. Vários factores clínico-patológicos foram implicados na ocorrência de FN após BGS: tamanho e localização do tumor primário, número de gânglios axilares positivos após BGS, experiência do cirurgião e técnica de injeção^{8,39}.

A recorrência axilar após BGS é rara, sendo muitas vezes inferior ao que seria de prever^{6,11,12}. Deste modo, a BGS permite um estadiamento e controlo local adequados do cancro da mama, não só nos casos de envolvimento ganglionar conhecido, como nos casos de doença clinicamente oculta¹¹.

Concluindo, “na era da Biópsia do Gânglio Sentinela, a Dissecção Axilar para gânglios axilares não envolvidos deve ser considerada desnecessária e inapropriada”⁹. Não obstante, importa salientar que uma política de BGS de rotina requer um alto nível de competência. A existência de um programa de treino suficiente entre os membros do departamento cirúrgico, diagnóstico, de medicina nuclear e anatomia patológica, é imprescindível¹⁴.

XII) Referências bibliográficas

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary SL. (2005). "SEER cancer statistics review 1975 – 2002." Bethesda, MD: National Cancer Institute.
2. Allan, A. L., R. George, et al. (2006). "Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer." Am J Pathol 169(1): 233-246.
3. Gentilini, O., G. Trifiro, et al. (2006). "Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology." Eur J Surg Oncol 32(5): 507-510.
4. Intra, M., P. Veronesi, et al. (2007). "Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy." J Surg Oncol 95(2): 175-179.
5. Yen, T. W., K. K. Hunt, et al. (2005). "Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ." J Am Coll Surg 200(4): 516-526.
6. Smidt, M. L., C. M. Janssen, et al. (2005). Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. Ann Surg Oncol. 12: 29-33.
7. Rietman, J. S., J. H. Geertzen, et al. (2006). "Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer." Eur J Surg Oncol 32(2): 148-152.
8. Kim, T., A. E. Giuliano, et al. (2006). "Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis." Cancer 106(1): 4-16.
9. Intra, M., N. Rotmensz, et al. (2007). "Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era." Eur J Cancer 43(18): 2664-2668.

-
10. Viale, G., S. Zurrida, et al. (2005). "Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution." Cancer **103**(3): 492-500.
 11. Jeruss, J. S., D. J. Winchester, et al. (2005). "Axillary recurrence after sentinel node biopsy." Ann Surg Oncol **12**(1): 34-40.
 12. Veronesi, U., G. Paganelli, et al. (2006). "Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study." Lancet Oncol **7**(12): 983-990.
 13. Couto, D., M. Dias, et al. (2004). "Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer." Eur J Gynaecol Oncol **25**(5): 568-570.
 14. Couto, D., M. Dias, et al. (2004). "Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer." Eur J Gynaecol Oncol **25**(5): 568-570.
 15. Cabanas, R. M. (1977). "An approach for the treatment of penile carcinoma." Cancer **39**(2): 456-466.
 16. Intra, M., G. Trifiro, et al. (2005). "Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy." Ann Surg Oncol **12**(11): 895-899
 17. Dixon, J. M. (2006). ABC of breast diseases. Malden, Mass., BMJ Books/Blackwell Pub.
 18. Luini, A., P. Caldarella, et al. (2007). "The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer: advantages and problems, how the technique influenced the activity of a

breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases." Breast **16**(5): 527-532.

19. Luini, A., P. Caldarella, et al. (2007). "The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer: advantages and problems, how the technique influenced the activity of a breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases." Breast **16**(5): 527-532.

20. Alran, S., Y. De Rycke, et al. (2007). "Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy." Ann Surg Oncol **14**(8): 2195-2201.

21. Mariani, G., P. Erba, et al. (2004). "Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective." J Surg Oncol **85**(3): 112-122.

22. Pilnik, S. (2003). Common breast lesions: a photographic guide to diagnosis and treatment, Cambridge University Press

23. Dowlathahi, K., M. Fan, et al. (1997). "Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma." Cancer **80**(7): 1188-1197.

24. Jannink, I., M. Fan, et al. (1998). "Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study." Ann Surg Oncol **5**(4): 310-314.

25. Giuliano, A. E., P. S. Dale, et al. (1995). "Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy." Ann Surg **222**(3): 394-399; discussion 399-401.

26. Cox, C. E. (1998). "Clinical relevance of serial sectioning of sentinel nodes and the detection of micrometastatic nodal disease in breast cancer." Ann Surg Oncol **5**(4): 297-298.

-
27. Cody, H. S., 3rd, J. Fey, et al. (2001). "Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures." Ann Surg Oncol **8**(1): 13-19.
 28. Cserni, G., M. Rajtar, et al. (2002). "Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer." World J Surg **26**(5): 592-597.
 29. Alazraki, N. P., T. Styblo, et al. (2000). "Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe." Semin Nucl Med **30**(1): 56-64.
 30. Paganelli G, De Cicco C, et al. (1998). "Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer." Q J Nucl Med **42**: 49-53.
 31. Paganelli G., V. Galimberti, et al. (2002). "Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer." Q J Nucl Med **46**(2): 138-144.
 32. Roumen, R. M., L. M. Geuskens, et al. (1999). "In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients." Eur J Surg Oncol **25**(4): 347-351.
 33. Borgstein, P. J., S. Meijer, et al. (2000). "Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method." Ann Surg **232**(1): 81-89.
 34. Viale, G., A. Sonzogni, et al. (2004). "Histopathologic examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients." J Surg Oncol **85**(3): 123-128.
 35. Luini, A., G. Gatti, et al. (2002). "Sentinel lymph node biopsy performed with local anesthesia in patients with early-stage breast carcinoma." Arch Surg **137**(10): 1157-1160.
 36. Breslin TA. (2002). "Literature Review. Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer and Surgical Credentialing." Contemporary Surgery. Vol 58, N°3.

-
37. Khan, A., M. S. Sabel, et al. (2005). "Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy." Ann Surg Oncol **12**(9): 697-704.
38. van Rijk, M. C., J. L. Peterse, et al. (2006). "Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes." Cancer **107**(3): 467-471.
39. Martin, R. C., 2nd, A. Chagpar, et al. (2005). "Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer." Ann Surg **241**(6): 1005-1012; discussion 1012-1005.
40. Veronesi U, Paganelli G, et al. (1999). "Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series." J Natl Cancer Inst **91**: 368-73.
41. Bedrosian, I., C. Reynolds, et al. (2000). "Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors." Cancer **88**(11): 2540-2545.
42. Reitsamer, R., F. Peintinger, et al. (2004). "200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up." Br J Cancer **90**(8): 1551-1554.
43. Haigh, P. I., N. M. Hansen, et al. (2000). "Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer." Ann Surg Oncol **7**(1): 21-27.
44. Veronesi, U., G. Viale, et al. (2010). "Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study." Ann Surg.
45. Vanderveen, K. A., P. D. Schneider, et al. (2006). "Upstaging and improved survival of early breast cancer patients after implementation of sentinel node biopsy for axillary staging." Ann Surg Oncol **13**(11): 1450-1456.

-
46. Ravdin, P. M., M. De Laurentiis, et al. (1994). "Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators." J Natl Cancer Inst **86**(23): 1771-1775.
 47. Silverstein, M. J., K. A. Skinner, et al. (2001). "Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma." World J Surg **25**(6): 767-772.
 48. Chua, B., O. Ung, et al. (2001). "Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer." ANZ J Surg **71**(12): 723-728.
 49. Veronesi, P., J. Rodriguez-Fernandez, et al. (2007). "Controversies in the use of sentinel nodes: microinvasion, post surgery and after preoperative systemic treatment." Breast **16 Suppl 2**: S67-70.
 50. Rodriguez Fernandez, J., S. Martella, et al. (2009). "Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery." Ann Surg Oncol **16**(4): 989-992.
 51. Haigh, P. I., N. M. Hansen, et al. (2000). "Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer." Ann Surg Oncol **7**(1): 21-27.
 52. Port, E. R., J. Fey, et al. (2002). "Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma." J Am Coll Surg **195**(2): 167-172.
 53. Agarwal, A., D. E. Heron, et al. (2005). "Contralateral uptake and metastases in sentinel lymph node mapping for recurrent breast cancer." J Surg Oncol **92**(1): 4-8.
 54. Luini, A., V. Galimberti, et al. (2005). "The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology." Breast Cancer Res Treat **89**(2): 159-163.

-
55. Heuts, E. M., F. W. van der Ent, et al. (2006). "Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy." Eur J Surg Oncol **32**(3): 278-281.
 56. Intra, M., G. Trifiro, et al. (2007). "Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence." Br J Surg **94**(10): 1216-1219.
 57. Taback, B., P. Nguyen, et al. (2006). "Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy." Ann Surg Oncol **13**(8): 1099-1104.
 58. Munhoz, A. M., C. Aldrighi, et al. (2005). "The feasibility of sentinel lymph node detection in patients with previous transaxillary implant breast augmentation: preliminary results." Aesthetic Plast Surg **29**(3): 163-168.
 59. Prado, A., P. Andrades, et al. (2007). "Implications of transaxillary breast augmentation: lifetime probability of breast cancer development and sentinel node mapping interference." Aesthetic Plast Surg **31**(4): 317-319.
 60. Ozmen, V., M. Muslumanoglu, et al. (2002). "Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer." Breast Cancer Res Treat **76**(3): 237-244.
 61. Kim HJ, Heerdt AS, et al. (2002). "Sentinel node drainage in multicentric breast cancers." Breast J **8**: 356-61.
 62. Tousimis, E., K. J. Van Zee, et al. (2003). "The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers." J Am Coll Surg **197**(4): 529-535.
 63. Schrenk, P. and W. Wayand (2001). "Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer." Lancet **357**(9250): 122.
 64. Kumar, R., S. Jana, et al. (2003). "Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer." J Nucl Med **44**(1): 7-10.

-
65. Kimber VS, Rubio IT, et al. (1999). "Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node." Ann Surg **229**: 860-864.
 66. Xing, Y., M. Foy, et al. (2006). "Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer." Br J Surg **93**(5): 539-546.
 67. Mamounas, E. P., A. Brown, et al. (2005). "Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27." J Clin Oncol **23**(12): 2694-2702.
 68. Veronesi, P., M. Intra, et al. (2005). "Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ?" Breast **14**(6): 520-522.
 69. Intra, M., N. Rotmensz, et al. (2008). "Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years." Ann Surg **247**(2): 315-319.
 70. Pendas, S., J. Jakub, et al. (2004). "The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy." Cancer Control **11**(4): 231-235.
 71. Jackman, R. J., F. Burbank, et al. (2001). "Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates." Radiology **218**(2): 497-502.
 72. Bagnall, M. J., A. J. Evans, et al. (2001). "Predicting invasion in mammographically detected microcalcification." Clin Radiol **56**(10): 828-832.
 73. Tamhane, R., J. E. Dahlstrom, et al. (2002). "The clinical significance of cytokeratin-positive cells in lymph nodes at the time of mastectomy from patients with ductal carcinoma-in-situ." Ann Surg Oncol **9**(10): 999-1003.

-
- 74.** Gennari, R., G. Renne, et al. (2001). "Sentinel node biopsy in male breast cancer: future standard treatment?" Eur J Surg **167**(6): 461-462.
- 75.** Gentilini, O., M. Cremonesi, et al. (2004). "Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer." Ann Oncol **15**(9): 1348-1351.
- 76.** Cody, H. S., 3rd (2007). "Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions." J Surg Oncol **95**(6): 440-442.
- 77.** Lyman, G. H., A. E. Giuliano, et al. (2005). "American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer." J Clin Oncol **23**(30): 7703-7720.
- 78.** van Rijk, M. C., E. E. Deurloo, et al. (2006). "Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy." Ann Surg Oncol **13**(1): 31-35.
- 79.** Specht, M. C., M. W. Kattan, et al. (2005). "Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram." Ann Surg Oncol **12**(8): 654-659.
- 80.** Houvenaeghel, G., C. Nos, et al. (2006). "Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer." J Clin Oncol **24**(12): 1814-1822.
- 81.** Lambert, L. A., G. D. Ayers, et al. (2006). "Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy." Ann Surg Oncol **13**(3): 310-320.

-
- 82.** Carvalho, M. J., M. F. Dias, et al. (2009). "Breast cancer patients with micrometastases in sentinel lymph nodes: differences considering additional metastatic lymph nodes." Eur J Gynaecol Oncol **30**(6): 631-634.
- 83.** Degnim, A. C., K. A. Griffith, et al. (2003). "Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients." Cancer **98**(11): 2307-2315.
- 84.** Carcoforo, P., U. Maestroni, et al. (2006). "Primary breast cancer features can predict additional lymph node involvement in patients with sentinel node micrometastases." World J Surg **30**(9): 1653-1657.
- 85.** Weiser, M. R., L. L. Montgomery, et al. (2001). "Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes." Ann Surg Oncol **8**(2): 145-149.
- 86.** Turner, R. R., K. U. Chu, et al. (2000). "Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node." Cancer **89**(3): 574-581.
- 87.** Cserni, G. (2001). "Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla." Eur J Surg Oncol **27**(6): 532-538.
- 88.** Hwang, R. F., S. Krishnamurthy, et al. (2003). "Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer." Ann Surg Oncol **10**(3): 248-254.
- 89.** Houvenaeghel, G., C. Nos, et al. (2006). "Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer." J Clin Oncol **24**(12): 1814-1822.

-
- 90.** Ryden, L., G. Chebil, et al. (2007). "Determination of sentinel lymph node (SLN) status in primary breast cancer by prospective use of immunohistochemistry increases the rate of micrometastases and isolated tumour cells: analysis of 174 patients after SLN biopsy." Eur J Surg Oncol **33**(1): 33-38.
- 91.** Langer, I., W. R. Marti, et al. (2005). "Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy." Ann Surg **241**(1): 152-158.
- 92.** Noguchi, M. (2002). "Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes." Br J Surg **89**(12): 1505-1515.
- 93.** Wada, N. and S. Imoto (2008). "Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy." Int J Clin Oncol **13**(1): 24-32.
- 94.** Fan, Y. G., Y. Y. Tan, et al. (2005). "The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer." Ann Surg Oncol **12**(9): 705-711.
- 95.** Nagashima, T., M. Sakakibara, et al. (2006). "Sentinel node micrometastasis and distant failure in breast cancer patients." Breast Cancer **13**(2): 186-191.
- 96.** Kuijt, G. P., A. C. Voogd, et al. (2005). "The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients." Eur J Surg Oncol **31**(5): 500-505.
- 97.** Truong, P. T., V. Vinh-Hung, et al. (2008). "The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer." Eur J Cancer **44**(12): 1670-1677.
- 98.** Schrenk, P., P. Konstantiniuk, et al. (2005). "Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node." Br J Surg **92**(6): 707-713.

-
- 99.** Cserni, G., D. Gregori, et al. (2004). "Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer." Br J Surg **91**(10): 1245-1252.
- 100.** Nano, M. T., J. Kollias, et al. (2002). "Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer." Br J Surg **89**(11): 1430-1434.
- 101.** Miltenburg, D. M., C. Miller, et al. (1999). "Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer." J Surg Res **84**(2): 138-142.
- 102.** O'Hea, B. J., A. D. Hill, et al. (1998). "Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center." J Am Coll Surg **186**(4): 423-427.
- 103.** Noguchi, M., K. Motomura, et al. (2000). "A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society." Breast Cancer Res Treat **63**(1): 31-40.
- 104.** McMasters, K. M., S. L. Wong, et al. (2001). "Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques." Ann Surg **234**(3): 292-299; discussion 299-300.
- 105.** Tafra, L., D. R. Lannin, et al. (2001). "Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye." Ann Surg **233**(1): 51-59.
- 106.** Jakub, J. W., N. M. Diaz, et al. (2002). "Completion axillary lymph node dissection minimizes the likelihood of false negatives for patients with invasive breast carcinoma and cytokeratin positive only sentinel lymph nodes." Am J Surg **184**(4): 302-306.

-
- 107.** Nos, C., P. Freneaux, et al. (2003). "Macroscopic quality control improves the reliability of blue dye-only sentinel lymph node biopsy in breast cancer." Ann Surg Oncol **10**(5): 525-530.
- 108.** Estourgie, S. H., O. E. Nieweg, et al. (2003). "What is a false-negative result for sentinel node procedures in breast cancer?" J Surg Oncol **82**(3): 141-142.
- 109.** Wong SL, Edwards MJ, et al. (2002). "The effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy results." Breast J **8**: 192-198.
- 110.** Sardi, A., E. Spiegler, et al. (2002). "The benefit of using two techniques for sentinel lymph node mapping in breast cancer." Am Surg **68**(1): 24-28.
- 111.** Radovanovic, Z., A. Golubovic, et al. (2004). "Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer." Eur J Surg Oncol **30**(9): 913-917.
- 112.** Fant, J. S., M. D. Grant, et al. (2003). "Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection." Ann Surg Oncol **10**(2): 126-130.
- 113.** Guenther, J. M., N. M. Hansen, et al. (2003). "Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes." Arch Surg **138**(1): 52-56.
- 114.** Bonnema, J., A. N. van Geel, et al. (1997). "Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method." World J Surg **21**(3): 270-274.
- 115.** Kuenen-Boumeester, V., M. Menke-Pluymers, et al. (2003). "Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure." Eur J Cancer **39**(2): 170-174.

-
- 116.** Bedrosian, I., D. Bedi, et al. (2003). "Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer." Ann Surg Oncol **10**(9): 1025-1030.
- 117.** Lemos, S., M. Dias, et al. (2005). "Detection of axillary metastases in breast cancer patients using ultrasound and colour Doppler combined with fine needle aspiration cytology." Eur J Gynaecol Oncol **26**(2): 165-166.