



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Mastologia**

AMANDA FLORENCE BLIGH HEYGATE

LISA FREIRE DE VASCONCELLOS

**LINFONODO SENTINELA POSITIVO APÓS A QUIMIOTERAPIA:
DISCORDÂNCIA ENTRE A PARAFINA E A AVALIAÇÃO PEROPERATÓRIA**

Rio de Janeiro

2024

AMANDA FLORENCE BLIGH HEYGATE

LISA FREIRE DE VASCONCELLOS

**LINFONODO SENTINELA POSITIVO APÓS A QUIMIOTERAPIA:
DISCORDÂNCIA ENTRE A PARAFINA E A AVALIAÇÃO PEROPERATÓRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Mastologia

Orientadores: Dr. Pedro Maroun, Dra. Carolina Cunha e Dra. Tamy Sequeira

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha — CRB7 5372

H6161 Heygate, Amanda Florence Bligh.

Linfonodo sentinela positivo após a quimioterapia: discordância entre a parafina e a avaliação peroperatória. / Amanda Florence Bligh Heygate e Lisa Freire de Vasconcellos. – Rio de Janeiro, 2024.

22 f.: il: color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) — Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Mastologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadores: Pedro Maroun, Carolina Cunha e Tamy Sequeira.

Revisora: Shirley Burburan

1. Neoplasias da mama/quimioterapia. 2. Linfadenectomia. 3. Quimioterapia neoadjuvante. 4. Linfonodo sentinela. I. Maroun, Pedro Senise. II. Cunha, Carolina. III. Sequeira, Tamy IV. Burburan, Shirley. V. Instituto Nacional de Câncer. VI. Título.

CDD 616.992495

CDD edição 23º

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

**AMANDA FLORENCE BLIGH HEYGATE
LISA FREIRE DE VASCONCELLOS**

**LINFONODO SENTINELA POSITIVO APÓS A QUIMIOTERAPIA:
DISCORDÂNCIA ENTRE A PARAFINA E A AVALIAÇÃO PEROPERATÓRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Mastologia

Aprovado em: 21 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:

Dr. Pedro Senise Maroun - Orientador

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossa profunda gratidão ao Dr. Pedro Maroun, que foi fundamental na elaboração deste trabalho, e a todos os orientadores e professores que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento do mesmo.

RESUMO

HEYGATE, Amanda Florence Bligh; VASCONCELLOS, Lisa Freire de. **Linfonodo sentinela positivo após a quimioterapia**: discordância entre a parafina e a avaliação peroperatória. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Mastologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O câncer de mama é o câncer mais incidente na população feminina no Brasil e no mundo. Seu tratamento foi fortemente influenciado pela neoadjuvância com quimioterapia, permitindo a realização de um maior número de cirurgias conservadoras na mama. Em relação ao manejo da axila, algumas estratégias são utilizadas para reduzir a taxa de falso negativo na análise peroperatória do linfonodo sentinela, como o uso de dupla marcação com radiocoloide e corante azul, e a análise de pelo menos 3 linfonodos. Este estudo buscou analisar a resposta axilar ao tratamento neoadjuvante, de acordo com os diferentes subtipos moleculares dos tumores. Dessa forma, o objetivo foi identificar que grupo de pacientes poderia ser eventualmente poupado do esvaziamento axilar. Foi constatado neste trabalho que os tumores luminais são aqueles que apresentam maiores taxas de falso-negativo no linfonodo sentinela no cenário pós-neoadjuvância, além de maior número de linfonodos comprometidos na linfadenectomia axilar, enquanto os triplo negativos, triplo positivos e HER2 superexpressos demonstraram baixa taxa de linfonodos comprometidos na linfadenectomia axilar. Dessa forma, é possível inferir que o subtipo molecular pode influenciar a decisão em relação a abordagem axilar pós-linfonodo sentinela.

Palavras-chave: câncer de mama, linfadenectomia, quimioterapia neoadjuvante, linfonodo sentinela.

ABSTRACT

HEYGATE, Amanda Florence Bligh; VASCONCELLOS, Lisa Freire de. **Positive sentinel lymph node after chemotherapy:** discordance between paraffin and perioperative assessment. Final paper (Medical Residency in Mastology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Breast cancer is the most common cancer in the female population in Brazil and worldwide. Its treatment was strongly influenced by neoadjuvant chemotherapy, allowing a greater number of breast-conserving surgeries to be performed. Regarding the management of the axilla, some strategies are used to reduce the false negative rate in the perioperative analysis of the sentinel lymph node, such as the use of double labeling with radiocolloid and blue dye, and the analysis of at least 3 lymph nodes. This study sought to analyze the axillary response to neoadjuvant treatment, according to the different molecular subtypes of tumors. Therefore, the objective was to identify which group of patients could eventually be spared from axillary dissection. It was found in this study that luminal tumors are those that present higher false-negative rates in the sentinel lymph node in the post-neoadjuvant setting, in addition to a greater number of lymph nodes involved in axillary lymphadenectomy, while triple negative, triple positive and HER2 overexpressed tumors demonstrated a low rate of lymph nodes involved in axillary lymphadenectomy. Therefore, it is possible to infer that the molecular subtype can influence the decision regarding the post-sentinel lymph node axillary approach.

Keywords: breast neoplasms; lymph node excision; neoadjuvant therapy; sentinel lymph node.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|---|
| Gráfico 1 — Número de pacientes submetidas à linfadenectomia Axilar | 8 |
| Gráfico 2 — % de pacientes de pacientes submetidas à linfadenectomia axilar | 8 |
| Gráfico 3 — Número de pacientes sem linfonodos positivos na linfadenectomia axilar | 9 |
| Gráfico 4 — % de pacientes sem linfonodos positivos na linfadenectomia axilar | 9 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----|------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 | OBJETIVOS | 4 |
| 2.1 | <i>GERAL</i> | 4 |
| 2.2 | <i>ESPECÍFICOS</i> | 4 |
| 3 | METODOLOGIA..... | 5 |
| 3.1 | <i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</i> | 5 |
| 3.2 | <i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</i> | 5 |
| 4 | RESULTADOS..... | 7 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 10 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 12 |
| | REFERÊNCIAS | 13 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor feminino mais incidente no Brasil e no mundo. Segundo o Instituto nacional do câncer – Inca – são esperados mais de 60 mil novos casos para 2023, sendo mais de 6 mil mortes pela doença. Por esse motivo, o estudo sobre essa doença é relevante e merece ser analisado sob diferentes aspectos: cirúrgico, farmacológico e multidisciplinar. Reduzir a morbidade do tratamento na vida das mulheres atravessadas pelo câncer de mama nos faz refletir sobre as variadas estratégias de tratamento individualizadas de acordo com o perfil molecular do câncer.

De uma forma geral, os carcinomas de mama, tumores de origem epitelial, se disseminam por via linfática. Por esse motivo, a avaliação da condição axilar é um dos principais fatores prognósticos aplicados para definir o tratamento local e sistêmico de pacientes com câncer de mama. A biópsia do linfonodo sentinela é uma técnica amplamente difundida no tratamento do câncer de mama, que permite a avaliação do estado axilar e reduz a morbidade do paciente¹. O linfonodo sentinela se trata do primeiro linfonodo a receber a drenagem da mama, e sua identificação tem como objetivo prever o estado axilar, podendo evitar uma linfadenectomia². As técnicas de detecção mais utilizadas atualmente são a injeção de radiomarcador (tecnécio) e/ou azul patente na mama comprometida, sendo possível identificar a drenagem dessas substâncias para o linfonodo sentinela.

Na história do tratamento do câncer de mama, a cirurgia era inicialmente a principal etapa do tratamento. Com o avanço dos tratamentos para além da remoção cirúrgica do câncer, a quimioterapia, a radioterapia, terapia alvo e hormonioterapia, a cirurgia foi perdendo seu protagonismo e se tornou uma etapa dentre tantas as estratégias de enfrentamento do câncer de mama. Inicialmente, a quimioterapia era aplicada após o tratamento cirúrgico do câncer de mama em doenças de pior prognóstico: tumores localmente avançados, com linfonodos acometidos na axila ou com comprometimento da pele³.

Com a compreensão dos diferentes perfis moleculares do câncer, dado pelo exame de imuno-histoquímica, as estratégias para a terapêutica ficaram mais personalizadas e adequadas para cada tipo de tumor. Nesse caso, algumas mulheres com perfis mais agressivos da doença, como os perfis HER2 e triplo negativo, passaram a se beneficiar da quimioterapia antes da cirurgia – neoadjuvante – mesmo com tumores operáveis⁴. Essa adequação do tratamento permitiu que mulheres que

antes recorreriam precocemente, apresentassem curvas de sobrevida e tempo livre de progressão superiores às que iniciaram o tratamento pela cirurgia.

A quimioterapia neoadjuvante tem sido frequentemente utilizada no tratamento do câncer de mama, pois permite que pacientes antes considerados inoperáveis se tornem elegíveis para tratamento cirúrgico. Além disso, aumenta a possibilidade de realização de cirurgias menos mutilantes, elevando o número de cirurgias conservadoras da mama e da axila, permitindo assim a avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante⁵. Essa estratégia se tornou importante, pois a resposta de cada mulher à quimioterapia é entendida como um fator prognóstico a ser avaliado, ajudando a guiar novas terapias sistêmicas adjuvantes.

Estudos demonstram que a drenagem linfática da mama pode ser prejudicada com tratamento neoadjuvante o que poderia reduzir a taxa de detecção e a precisão, aumentando a taxa de falso-negativos da biópsia do linfonodo sentinela. O estudo ACOSOG Z1071 (Alliance) mostrou que a taxa de falso-negativo é significativamente reduzida quando pelo menos 3 linfonodos sentinelas são analisados e quando se combinam as técnicas de utilização de corante azul e radiomarcador para identificação do linfonodo sentinela pós-quimioterapia neoadjuvante⁶. Já no estudo SENTINA, o uso de linfocintilografia radiocoloide pré-operatória foi obrigatório para todos os pacientes, mas a aplicação adicional de corante azul foi opcional.

Quando a biópsia do linfonodo sentinela foi feita antes da quimioterapia neoadjuvante, não foi registrada diferença na taxa de detecção entre as técnicas combinada (radiocoloide e corante azul) e de agente único (somente radiocoloide). Porém, quando a biópsia foi feita após a quimioterapia neoadjuvante, o uso adicional de corante azul foi associado a um aumento significativo na taxa de detecção⁷. Outra maneira para reduzir as taxas de falso negativo da biópsia de linfonodo sentinela em pacientes com axila previamente positiva, segundo o estudo FNAC, é através da utilização imuno-histoquímica.

Ao incluir a imuno-histoquímica na avaliação patológica dos linfonodos sentinelas e considerando como positivos aqueles que apresentassem metástases de qualquer tamanho [incluindo presença de células tumorais isoladas - ypN0(i), 0.2 mm] pode-se alcançar taxas de resultado falso negativos de 10% ou menos (8,4% neste estudo). Dessa forma, ao menos 30% das pacientes que apresentam linfonodos comprovadamente acometidos por neoplasia podem ser poupadas de cirurgias mais invasivas.

Diante do exposto, esse estudo pretende discutir qual é o perfil da paciente que, tratada pela quimioterapia neoadjuvante, se mostrou com axila clinicamente negativa após a quimioterapia neoadjuvante, não apresentou linfonodo positivo na análise intraoperatória e, na análise em parafina, foram evidenciadas células malignas. Para tal, realizamos um estudo retrospectivo no qual utilizamos dados primários de prontuários com laudos histopatológicos de cirurgias realizadas entre 2019 e 2022. Analisamos os dados para observação dos possíveis perfis que não mostraram permanência de doença axilar.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Identificar o perfil da paciente que apresenta linfonodo sentinela negativo na avaliação peroperatória e positivo na análise em parafina no cenário pós-quimioterapia neoadjuvante e seus resultados da linfadenectomia axilar.

2.2 ESPECÍFICOS

Avaliar quais perfis moleculares do câncer de mama apresentaram maior incidência de malignidade apenas na avaliação por parafina.

Analisar quantos linfonodos ainda se mantiveram positivos após a linfadenectomia axilar e em quais subgrupos moleculares esse número foi maior.

Traçar um subgrupo de pacientes em que, possivelmente, o esvaziamento possa se tornar descartável de acordo com os estudos para preservação na axila em andamento na literatura.

3 METODOLOGIA

O material do presente estudo foi constituído por dados primários (brutos) de laudos histopatológicos de linfonodos sentinelas, oriundos de um grupo pré-determinado de pacientes que apresentaram carcinoma invasivo de mama e axilas clinicamente livres após a quimioterapia neoadjuvante e que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela com posterior linfadenectomia axilar devido ao resultado positivo do linfonodo na parafina, entre o período de 2019 a 2022.

Apenas os pesquisadores tiveram acesso ao banco de dados e se comprometeram com o sigilo e atenção aos riscos de quebra de confidencialidade dos dados.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Nacional do Câncer sob o parecer número 74148723.1.0000.5274.

A metodologia de análise de dados foi de um estudo seccional, retrospectivo, para identificação do perfil de pacientes com linfonodo sentinela negativo na avaliação peroperatória e positivo na parafina, no cenário pós-quimioterapia neoadjuvante.

Detalhamento: Prontuários médicos e dados histopatológicos que estão na intranet do INCA:

- Total de pacientes incluídas: 62
- Total de pacientes excluídas: 3

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, que apresentaram axila clinicamente negativa após este tratamento e foram elegíveis para realização de biópsia do linfonodo sentinela por dupla marcação com resultado de avaliação peroperatória negativa para malignidade e positiva apenas em parafina.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que não tiveram avaliação axilar intraoperatória por dupla marcação, pacientes que não tiveram linfonodos identificados pelas técnicas de linfocintigrafia mamária e azul patente, pacientes que apresentaram linfonodo sentinela positivo e/ou duvidoso na avaliação intraoperatória, pacientes que realizaram outros tratamentos neoadjuvantes como radioterapia e hormonioterapia neoadjuvantes e pacientes que

apresentaram mais de uma lesão na mama ipsilateral (doença multifocal e/ou multicêntrica) com imuno-histoquímica diferente entre as lesões.

4 RESULTADOS

Foram analisados 65 prontuários de pacientes com diagnóstico de carcinoma invasivo de mama que realizaram biópsia de linfonodo sentinela, no cenário pós-neoadjuvância com quimioterapia, e que foram posteriormente submetidas a linfadenectomia axilar devido comprometimento do linfonodo sentinela por neoplasia.

De 65 pacientes, foram excluídas 3 que apresentavam lesões multicêntricas e/ou multifocais com imuno-histoquímicas diferentes. Permaneceram no estudo pacientes que possuíam lesões na mama com o mesmo perfil imuno-histoquímico.

Após análise dos dados dos 62 prontuários, ficou evidenciado que, de 41 pacientes que foram submetidas a linfadenectomia axilar e que não apresentaram outros linfonodos comprometidos por neoplasia, 17,07% eram luminais A, 65,85% eram luminais B, 7,31% eram triplo negativo, 4,87% eram triplo positivo e 4,87% eram HER2 superexpresso.

Pacientes com perfil imuno-histoquímico triplo negativo e HER2 superexpresso (100% da amostra) foram as que apresentaram melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante e não apresentaram outros linfonodos axilares positivos.

Analisando separadamente cada perfil imuno-histoquímico, concluímos que o maior número de pacientes tinha tumores do tipo Luminal B, constituindo 59,67% do total (37 pacientes). Dentre este subtipo, 72,97% (27 pacientes) não apresentavam linfonodo positivo no esvaziamento axilar.

O segundo subtipo mais encontrado no estudo foi o luminal A, que representou 27,41% da amostra (17 pacientes). Dentre estes, 41,17% (7 pacientes) não apresentaram linfonodo positivo no esvaziamento axilar.

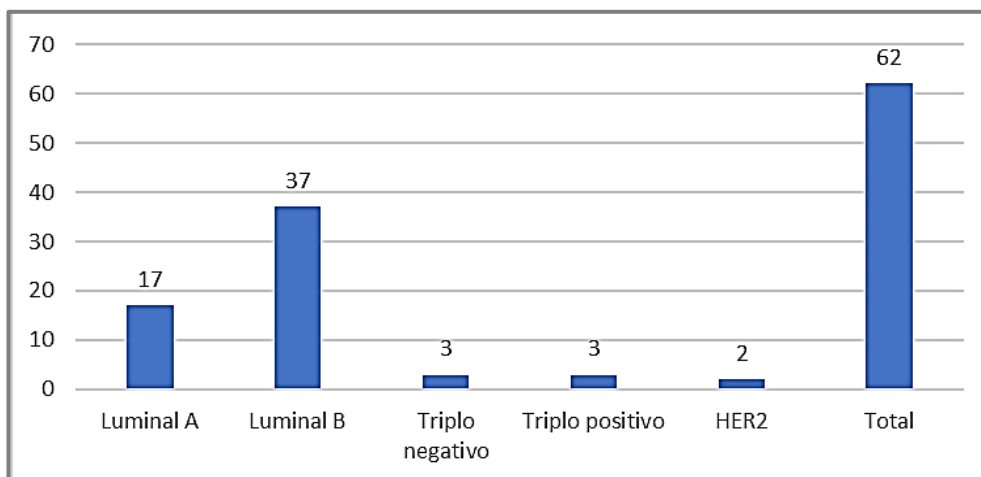
Posteriormente, os subtipos mais encontrados foram triplo negativo e triplo positivo, cada um constituindo 4,83% do total (3 pacientes com cada subtipo). Nenhum dos pacientes com tumor triplo negativo apresentou linfonodo positivo na linfadenectomia axilar, enquanto 66,66% (2 pacientes) com triplo positivo não apresentaram linfonodos positivos.

Por fim, o subtipo menos frequente no estudo foi HER2 superexpresso, representando 3,22% da amostra (2 pacientes). Dentre estes, nenhum apresentou linfonodo positivo na linfadenectomia axilar.

Sendo assim, observamos que a maior parte dos linfonodos falso-negativos na análise peroperatória fazem parte das doenças luminais.

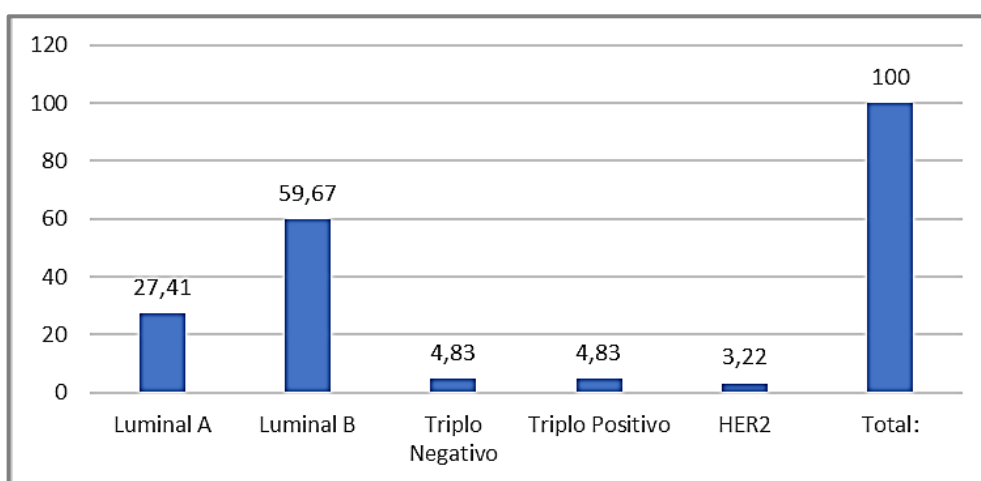
Os subtipos com menores taxas de falso-negativo à congelação são os do tipo triplo positivos, triplo negativos e HER2 superexpresso. Os resultados estão demonstrados nos gráficos 1 a 5.

Gráfico 1 – N° de pacientes submetidas à linfadenectomia axilar

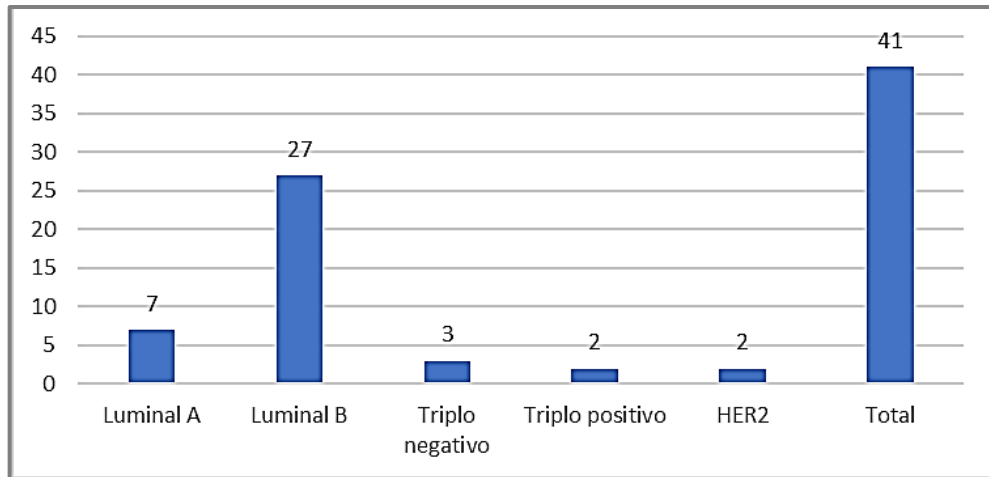


Fonte: as autoras

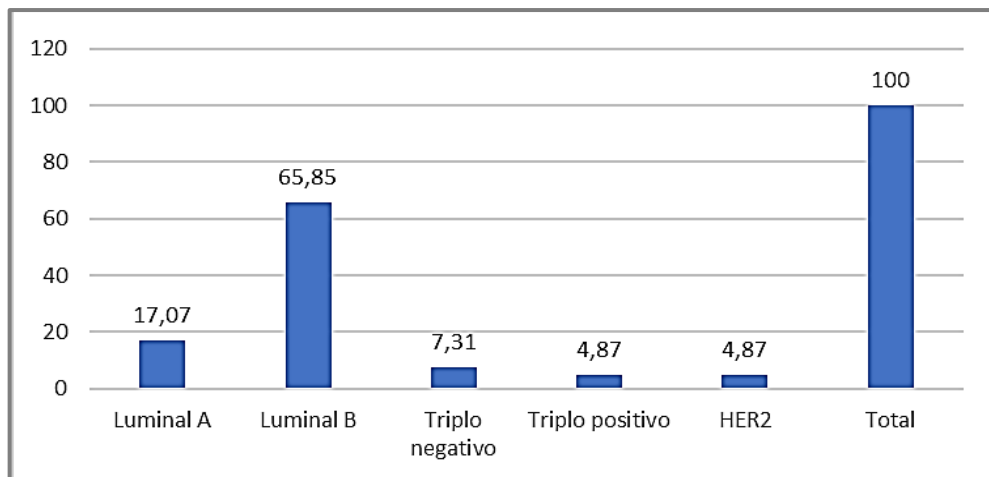
Gráfico 2 – % de pacientes submetidas à linfadenectomia axilar



Fonte: as autoras

Gráfico 3 – Nº de pacientes sem linfonodos positivos na linfadenectomia axilar

Fonte: as autoras

Gráfico 4 – % de pacientes sem linfonodos positivos na linfadenectomia axilar

Fonte: as autoras

5 DISCUSSÃO

Este estudo analisou pacientes com câncer de mama pós-quimioterapia neoadjuvante submetidas a linfadenectomia axilar, após terem apresentado resultado falso-negativo na análise nodal intraoperatória. Em estudos anteriores, foram observados os fatores que poderiam diminuir a taxa de falso-negativo. O uso de dupla marcação, por exemplo, com radiocoloide e corante azul patente e avaliação de pelo menos 3 linfonodos sentinelas, descrito no ACOSOG Z1071, são fatores favoráveis para a redução da taxa de falso-negativo⁶.

Os resultados do estudo SENTINA demonstram que a taxa de falso negativo do linfonodo sentinela, nos pacientes do braço C (aqueles que se converteram de doença clinicamente positiva para negativa após a neoadjuvância), foi inferior a 10% para aqueles que tiveram 3 ou mais linfonodos ressecados⁷.

No presente estudo foi realizada uma avaliação retrospectiva, de pacientes no cenário pós-neoadjuvância e que foram submetidas a biópsia de linfonodo sentinela e que, posteriormente, precisaram realizar nova abordagem cirúrgica para realização de linfadenectomia axilar, devido a um resultado falso-negativo do linfonodo sentinela na avaliação peroperatória.

O objetivo principal foi avaliar, baseado na imuno-histoquímica, quais seriam os subtipos tumorais que mais frequentemente não apresentaram, na linfadenectomia axilar, comprometimento de outros linfonodos por neoplasia e assim traçar o perfil de pacientes que poderiam ser poupadas do esvaziamento axilar.

Assim como no ACOSOG Z1071, foram incluídos pacientes com tumores T1 a T4 e linfonodos N1 e N2⁶. Porém, este estudo também incluiu pacientes com axila clinicamente N0. Não houve análise das técnicas utilizadas para marcação do linfonodo sentinela e nem limitação em relação ao número de linfonodos sentinela ressecados. Além disso, para os linfonodos sentinelas deste presente estudo não houve obrigatoriedade de comprovação de positividade através de biópsia, diferente do ACOSOG Z1071, onde esta confirmação foi obrigatória, se aproximando mais da análise axilar realizada no estudo SENTINA, cuja avaliação foi por palpação e ultrassonografia⁷.

Uma limitação deste estudo foi a inclusão de pacientes com menos de 3 linfonodos sentinela analisados (26 pacientes). Destas, 12 ainda tinham linfonodos positivos no esvaziamento axilar, corroborando a maior dificuldade de diminuição da

taxa de falso-negativos com uma amostra de linfonodos sentinela menor do que 3 que foi demonstrada nos outros estudos citados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização de tratamento sistêmico neoadjuvante reduz a taxa de detecção do linfonodo sentinela e aumenta a taxa de falso negativo na avaliação do mesmo. Alguns perfis moleculares tendem a apresentar pior resposta ao tratamento neoadjuvante, como, por exemplo, os tumores luminais que conforme constatado neste trabalho foram os perfis que apresentaram maior taxa de falso negativo e maior número de linfonodos comprometidos por neoplasia na linfadenectomia axilar.

Já os tumores de perfil molecular triplo negativo, triplo positivo e HER2 superexpresso demonstraram ter uma baixa taxa de linfonodos comprometidos na linfadenectomia axilar, após falso-negativo na congelação intraoperatória, enquanto 37,03% dos tumores luminais apresentavam linfonodos comprometidos na linfadenectomia.

Dessa forma, podemos inferir que a análise do perfil molecular dos tumores seja um critério para realização ou não de linfadenectomia axilar após linfonodo sentinela falso-negativo. São necessários estudos com maior amostragem de pacientes para corroborar a hipótese. Devemos, ainda, manter as condutas estabelecidas na literatura internacional até as publicações referentes ao tema.

REFERÊNCIAS

- 1- ENOKIDO, K. *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with an initial diagnosis of cytology-proven lymph node-positive breast cancer. **Clin Breast Cancer**, v.16, n. 4, p. 299-304, 2016. DOI: 10.1016/j.clbc.2016.02.009. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26993216.
- 2- URBAN, C. A. *et al.* Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 28, p. 216–222, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/RdqjrSM5yYq3xY79S3xJwQB/abstract/?lang=pt>.
- 3- SOUZA, H. P. G.; MEDEIROS, F. das C.; LIMA, M. V. A. É possível evitar a biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama e linfonodo axilar positivo com resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante? **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. e–062759, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.2759. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2759>.
- 4- BOILEAU, J.-F. *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 3, p. 258–264, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452445/>.
- 5- RUBIO, I.T. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: work in progress. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 42, n. 3, p. 326-332, 2016. ISSN 0748-7983, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.018>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798315008999>)
- 6- BOUGHEY, J. C. *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 14, p. 1455–1461, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101169/>.
- 7- KUEHN, T. *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 7, p. 609–618, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683750/>.