

## Axillary lymph node dissection: still a necessary procedure? Esvaziamento axilar: um procedimento em desuso?

Sara Lince Valadares\*, Sónia Oliveira\*\*, Francisca Pires\*\*\*, Pedro Sereno\*\*\*\*, Ricardo Mira\*\*\*\*\*

Unidade de Patologia Mamária da Maternidade Dr. Alfredo da Costa / Centro Hospitalar Lisboa Central

Faculdade Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa

### Abstract

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the gold standard procedure for breast cancer staging and axillary lymph node dissection (AD) is recommended when metastasis are found. Two recent practice-changing studies altered this paradigm. They brought into discussion old unanswered questions, such as the impact of AD on morbidity, survival and choice of adjuvant therapy as well as new questions, like the role of radiotherapy and the omission of AD after positive SLNB. The authors reviewed the literature focusing on these issues and concluded that AD after positive SLNB can be omitted in selected cases.

**Keywords:** Breast neoplasm; Lymph node excision; Sentinel node; Axilla.

### INTRODUÇÃO

Halsted, no início do século XX, propôs a mastectomia radical como tratamento *goldstandard* no cancro da mama<sup>1</sup>. Desde então, em virtude da morbilidade associada a este procedimento e em resultado dos progressos entretanto verificados no conhecimento da biologia do tumor, aquela realidade tem vindo a mudar. Assim, na década de 80 vem a confirmar-se, em ensaios clínicos<sup>2-4</sup> que o tratamento conservador da mama é seguro, pelo que esta possibilidade passa a ser oferecida à maioria das mulheres com cancro precocemente detetado.

Uma nova barreira é ultrapassada com a introdução e uso generalizado da biópsia de gânglio sentinela (BGS) no estadiamento da axila<sup>5,6</sup>. Se o estado da axila é um dos principais fatores de prognóstico no cancro

da mama<sup>7,8</sup>, já o impacto do esvaziamento axilar (EA) no curso da doença é mais controverso, tendo vindo a ser posto em causa por inúmeros estudos.

Os autores revêm a evidência existente na avaliação e tratamento da axila com particular enfoque em dois estudos recentes e potencialmente modificadores da conduta clínica, ACOSOGZ0011<sup>9</sup> e AMAROS<sup>10</sup>, procurando responder, nesta perspetiva, às seguintes perguntas: Qual a morbilidade associada ao esvaziamento axilar? Qual a importância do esvaziamento axilar para a sobrevivência? Após biópsia de gânglio sentinela podemos suprimir o EA na presença de micrometástases? Após biópsia de gânglio sentinela podemos suprimir o EA na presença de macrometástases? Qual o papel da radioterapia (RT) da axila? Qual a importância do EA na escolha de terapêutica adjuvante?

### QUAL A MORBILIDADE ASSOCIADA AO ESVAZIAMENTO AXILAR?

A taxa de complicações associada ao EA situa-se entre 15 a 20% e compreende dor crónica, parestesias, disfunção articular do ombro e linfedema<sup>11,12</sup>. No estudo AMAROS, o linfedema foi reportado em 23% das doentes submetidas a EA e noutros múltiplos estudos, nos quais foi feita randomização para EA vs RT axila

\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Dr. Alfredo Costa/Centro Hospitalar Lisboa Central e Hospital da Luz

\*\*Assistente Hospitalar de Oncologia Médica, Hospital Sto António dos Capuchos/Centro Hospitalar Lisboa Central

\*\*\*Assistente Hospitalar de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, Lisboa

\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Dr. Alfredo Costa/Centro Hospitalar Lisboa Central

\*\*\*\*\*Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Lisboa Central; Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

ou isenção de intervenção sobre a axila, os resultados levaram, de forma consensual, à conclusão que o EA está associado a uma maior morbidade<sup>13,14</sup>.

Aos mesmos resultados e conclusões chegou o ensaio ACOSOGZ0011 desenhado com o objetivo secundário de avaliar a morbidade do EA. Comparou entre realização de EA ou não em doentes submetidas a tumorectomia com BGS positiva. No grupo com EA foi referida uma maior taxa de infecção, seroma e parestesia. A presença de linfedema também foi significativamente superior neste grupo (13% vs 2% ao fim de 1 ano). Globalmente a taxa de complicações cirúrgicas foi de 70% no grupo com EA e 25% no grupo com BGS ( $p < ,001$ )<sup>14</sup>.

Assim, a morbidade do EA, a maioria das vezes permanente, está bem documentada, sendo ainda de salientar, nos casos em que o EA é feito num segundo tempo operatório, as complicações e custos associados a uma nova intervenção.

### QUAL A IMPORTÂNCIA DO Esvaziamento Axilar para a Sobrevivência?

O número de gânglios axilares metastáticos é um excelente fator preditivo de sobrevivência livre de doença (SLD) sabendo-se que o seu número aumenta em proporção com o tamanho do componente invasivo do tumor<sup>7,8,15</sup>, mas o impacto do EA no curso da doença, abordado em inúmeros estudos, é controverso.

Nos primeiros estudos foram analisadas séries de doentes aos quais o EA não foi efetuado sem aparente prejuízo na respetiva sobrevivência. Uma série de 327 doentes, clinicamente nos estadios I e II, tratadas com cirurgia conservadora mais RT, obteve uma sobrevivência global (SG), a 10 anos, de 71% com 3% de recidiva axilar<sup>16</sup>.

Silverstein publica dados referentes à taxa de envolvimento axilar de acordo com o tamanho tumoral e conclui que, para tumores inferiores a 5 mm, com uma taxa de gânglios axilares positivos de 3%, seria seguro omitir o EA<sup>15</sup>.

Greco em 2000 publica os resultados do acompanhamento durante 5 anos de 401 doentes submetidas a cirurgia mamária sem EA, com estadiamento clínico T1-2 N0, e que fizeram tamoxifeno como única terapêutica adjuvante. A taxa de recidiva axilar foi de 2% e 1,7% para as doentes com tumores T1a e T1b e mais alta para as mulheres com tumores T1c e T2, respetivamente 10% e 18%. A taxa de metástases à distância

foi inferior a 6% nos primeiros dois grupos e apresentou valores de 15% para os tumores T1c e 34% para os T2. Sendo estas taxas mais baixas que as historicamente esperadas, os autores concluem que para tumores T1a e T1b, provavelmente o EA traz poucos benefícios<sup>17</sup>.

Posteriormente foram surgindo resultados de estudos randomizados, destacando-se dois referentes a mulheres com mais de 60 anos. O *International Breast Cancer Study Group* publicou em 2006 um estudo randomizado de 473 mulheres com mais de 60 anos, axila clinicamente negativa e com indicação para terapêutica adjuvante com tamoxifeno em dois grupos: cirurgia mais EA ou sem EA. Aos 6,6 anos de seguimento não houve diferença na SLD (67% vs 66%) ou na SG (75% vs 73%) entre ambos os grupos. Face ao observado, os autores concluem que suprimir o EA nestas doentes não condicionaria negativamente o controlo da doença<sup>18</sup>. A conclusão semelhante, a 5 anos de seguimento, chegou um ensaio de 219 mulheres com idade entre 60 e 80 anos, com tumores clinicamente T1N0, submetidas a cirurgia conservadora mais RT local e tamoxifeno, randomizadas em EA vs nenhuma cirurgia axilar<sup>19</sup>.

Ao invés, em mulheres com axila positiva foi encontrado benefício no EA. Um estudo randomizado com 658 mulheres com axila positiva e um tamanho tumoral até 3 cm comparou tumorectomia com e sem EA. Todas as mulheres foram submetidas a RT. Houve uma melhoria da sobrevivência e menor recidiva no grupo com EA, após 5 anos de seguimento<sup>20</sup>. Nestes casos os autores defendem a realização de EA no contexto de axila positiva, mas admitem que estes resultados possam ser explicados pela(s) terapêutica(s) adjuvante(s) instituída(s) e não pelo efeito do EA.

Também para entender o papel das metástases axilares ocultas, Veronesi selecionou aleatoriamente 435 doentes com mais de 45 anos, tumores menores que 1,2 cm e axila clinicamente negativa, num primeiro grupo com cirurgia conservadora mais RT da mama e num segundo grupo com cirurgia conservadora mais RT da mama e da axila. Após 5 anos de seguimento a recidiva axilar foi baixa, 3 casos (1,5%) no primeiro grupo e 1 caso (0,5%) no segundo. A sobrevivência aos 5 anos foi semelhante em ambos os grupos, com valores na ordem dos 96%. O autor conclui que parte das metástases axilares ocultas nunca chegam a manifestar-se clinicamente e que em tumores pequenos com axila clinicamente negativa poderá ser omitido o EA<sup>21</sup>.

Finalmente, um ensaio indispensável para compreender esta problemática é o trabalho de Fisher<sup>7,22</sup>.

Em 1971 inicia a randomização de 1.079 mulheres com axila clinicamente negativa comparando mastectomia radical (MR), mastectomia simples (MS) mais irradiação local e mastectomia simples com EA posterior quando houvesse recidiva regional. 70% destas mulheres tinham idade superior a 60 anos e o tamanho médio do tumor era de 3,3 cm. Não foram reportadas diferenças na SLD sistémica e SG aos 10 e 25 anos de seguimento (a SG foi de 19%, 13% e 19% aos 25 anos respetivamente nos grupos com MR, MS+RT e MS). A incidência de recidiva regional foi menor no grupo submetido a RT. Aos 25 anos de seguimento somente 20% das mulheres com axila negativa estavam vivas e livres de doença. Independentemente do estado da axila a maioria dos eventos primários foram recidivas à distância e morte não relacionada com cancro, concretamente este último ocorreu em cerca de 1/3 dos casos. Um resultado interessante deste estudo é a constatação que a recidiva axilar, quando ocorre, tende a ser um evento precoce (das 365 mulheres submetidas a MS, 68 tiveram recidiva ganglionar nos primeiros 5 anos e 7 mulheres após 5 anos). Outro dado importante a reter é que em 40% das mulheres submetidas a MR houve confirmação histológica de metástases ganglionares, assim sendo, seria de esperar a mesma taxa de doença axilar nas mulheres submetidas só a MS. Uma vez que a SG foi semelhante nestes dois grupos, pode deduzir-se que a doença ganglionar oculta influencia a taxa de recidiva axilar mas não a SG e a doença à distância.

Na generalidade os estudos acima referidos, apontam para a segurança em omitir o EA em subgrupos de doentes com axila clinicamente negativa, nomeadamente mulheres mais velhas, tumores pequenos, com recetores de estrogénio (RE) positivos e com programação de algum tipo de irradiação axilar.

Outro ensaio pertinente publicado pelo já citado Veronesi, consistiu na randomização de 737 doentes, após mastectomia mais cirurgia axilar, de exérese ou não dos gânglios da cadeia da mamária interna. O estudo não encontra diferenças na sobrevivência entre os dois grupos, ainda que no primeiro o envolvimento patológico dos gânglios da mamária interna tenha sido confirmado em 21% dos casos<sup>23</sup>.

Podemos concluir que o EA permite uma excelente avaliação do prognóstico, tendo um papel importante no controlo regional da doença. O seu impacto na sobrevivência livre de doença à distância é mais controverso ou, por outras palavras, o EA indica a probabilidade de doença sistémica mas não a impede propriamente de acontecer.

## APÓS BIOPSIA DE GÂNGLIO SENTINELA PODEMOS SUPRIMIR O ESVAZIAMENTO AXILAR NA PRESENÇA DE MICROMETÁSTASES?

No início dos anos 90 foram publicados os primeiros relatos do mapeamento linfático e biopsia de gânglio sentinela (BGS). Esta técnica apesar de assumir uma taxa de falsos negativos cerca de 7%, embora sem repercussão na sobrevivência e uma taxa de recidiva axilar de 1%<sup>5,6,24</sup>, obteve uma rápida aceitação pela comunidade científica tornando-se *goldstandard* na aferição da axila e poupando a muitas mulheres os efeitos adversos do EA.

A BGS requer uma análise mais pormenorizada do gânglio, obrigando a quantificar e classificar os diferentes depósitos de invasão ganglionar encontrados em células tumorais isoladas (depósitos tumorais  $\leq 0,2$ mm), micrometástases (depósitos entre 0,2 a 2 mm) ou macrometástases (depósitos  $>2$  mm). O estudo MIRROR demonstrou que esta classificação tem implicações prognósticas a ter em conta na instituição de terapêutica adjuvante. Este estudo comparou doentes com BGS negativa que não efetuaram terapêutica adjuvante com doentes submetidos a BGS com CTI ou micrometástases. Neste último grupo estavam incluídos doentes que não fizeram nenhum tipo de terapêutica adjuvante e doentes que apesar das *guidelines* então vigentes não recomendarem terapêutica adjuvante, esta havia sido administrada (tumores inferiores a 1cm ou maiores até 3 cm mas grau I ou II). O estudo mostrou um agravamento no prognóstico aos 5 anos na presença de CTI ou micrometástases e um aumento na SLD destas doentes quando sujeitas a terapêutica adjuvante, reforçando a importância de uma maior liberalização na indicação de tratamento adjuvante neste grupo<sup>25</sup>.

Recentemente o grupo do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) apresentou a sua série retrospectiva de 5.262 doentes com BGS negativa tratados entre 1996 e 2006<sup>24</sup>. Nesta série, 91% das doentes foram submetidas a cirurgia conservadora, e destas, 67% receberam RT externa (dois campos tangenciais) e 26% receberam RT intraoperatória com electrões, sendo 80% dos tumores de tamanho inferior a 2 cm. Os resultados mostraram uma taxa de SG de 91% a 10 anos. Em 91 doentes (1,7%) ocorreu recidiva axilar e nestas, a sobrevivência aos 10 anos após o aparecimento de doença axilar, foi de 72%. De realçar o papel protetor da RT, uma vez que o risco de recidiva axilar foi superior nas doentes subme-

tidas a mastectomia que não fizeram RT. Há que atentar na importância deste estudo que reforça a segurança desta técnica com seguimentos a 10 anos.

Em Portugal, um estudo com seleção aleatória de 125 doentes para a realização de BGS ou BGS seguida de EA também mostrou resultados semelhantes em ambos os grupos relativamente à SG, SLD e recorrência regional, com um acompanhamento de longa duração<sup>26</sup>.

Atualmente, à exceção do carcinoma inflamatório, são praticamente inexistentes as contra-indicações absolutas para a realização de BGS em axila clinicamente negativa e, apesar de alguns receios nos tumores multicêntricos ou extensos, normalmente submetidos a mastectomia, é consensual não fazer EA após BGS negativa.

Diversos estudos apoiam também a omissão do EA no caso de micrometástases ou CTI no gânglio sentinela.

Uma meta-análise publicada em 2004 incluindo estudos com BGS com baixo volume de doença axilar ou CTI mostrou uma taxa de envolvimento axilar, após EA, de 10 a 15%<sup>27</sup>.

O ensaio clínico multicêntrico IBCSG B23 reportou a avaliação de pacientes com micrometástases no gânglio sentinela. Como esperado, estas doentes integravam um grupo de baixo risco: 67% apresentavam tumores T1, 74% doença grau I ou II, 89% dos tumores expressavam RE e em 67% as micrometástases encontradas eram <1 mm. Quanto à terapêutica realizada, 75% tinham feito cirurgia conservadora e 25% mastectomia, 89% tinham sido submetidas a radioterapia adjuvante<sup>13</sup>. Neste estudo a SG e a SLD aos 5 anos de seguimento foi semelhante nos dois grupos (com e sem EA). Os resultados deste estudo fornecem, atualmente, o maior justificativo para dispensar o EA na presença de micrometástases.

### **APÓS BIÓPSIA DE GÂNGLIO SENTINELA COM MACROMETÁSTASES PODEMOS SUPRIMIR O ESVAZIAMENTO AXILAR?**

A partir da generalização da BGS as controvérsias relacionadas com o tratamento cirúrgico da axila abrandaram. Apesar disso, e com base na evidência apresentada anteriormente, alguns clínicos e mulheres têm optado pela omissão do EA em casos de BGS positiva. Em 2010 foram publicados os dados da «Surveillance, Epidemiology, and End Results Database» que identi-

ficou 26.986 doentes com doença axilar, tratadas nos EUA entre 1998 e 2004, das quais 4.425 (16,4%) haviam sido submetidas a BGS sem EA. Estas doentes, tendencialmente, apresentavam idade mais avançada, tumores de menor grau e maior proporção de casos hormonodependentes. Aos 50 meses de seguimento não foi encontrada diferença na SG entre estas doentes e as submetidas a EA após BGS positiva<sup>28</sup>.

Bilimoria publicou a análise de 97.314 mulheres da «National Cancer Data Base» com axila clinicamente negativa e BGS positiva. Entre 1998 e 2000 foram identificadas 20.075 mulheres com macrometástases e 2.203 com micrometástases. Mais uma vez a omissão de EA esteve associado a idades mais velhas, tumores mais pequenos e maior comorbilidade. A análise multivariada não mostrou diferenças significativas na recidiva axilar (entre 1 e 1,2% em todos os grupos) nem na sobrevivência global entre o grupo apenas submetido a BGS e o grupo com EA, embora se tenha verificado uma tendência para maior sobrevivência nas mulheres com macrometástases sujeitas a EA. Esta análise permite concluir que a omissão de EA é segura nas doentes com micrometástases e, em casos específicos, naquelas que apresentam macrometástases<sup>29</sup>.

Outra tentativa de selecionar os casos a omitir o EA após BGS positiva tem sido a utilização de nomogramas que recorrem a variáveis do tumor e características do gânglio sentinela para predição de outros gânglios não sentinela metastáticos. Entre os nomogramas mais utilizados destaca-se o desenvolvido no «Memorial Sloan-Kettering Cancer Center» e o de «Stanford». Estas ferramentas estatísticas ajudam na decisão clínica, embora não existam estudos randomizados que avaliem o impacto do seu uso na recidiva ou sobrevivência<sup>30,31</sup>.

Neste contexto é publicado em 2011 o ensaio ACOSOG Z0011<sup>9</sup> que pretende avaliar a omissão do EA após BGS positiva. O suporte científico para a realização deste estudo provem de evidências acumuladas, designadamente em primeiro lugar a constatação de que a probabilidade de o GS ser o único gânglio positivo é de cerca de 60 a 70% no caso de macrometástase e de 90% no caso de micrometástases ou CTI<sup>28</sup>, em segundo, a identificação de séries de doentes onde o EA foi omitido apresentando taxas de recidiva baixas e, finalmente, que a recidiva axilar após BGS negativa era mais baixa do que a taxa de falsos negativos da técnica<sup>28,29</sup> fazendo supor que há doença axilar que nunca evolui ou é tratada pela terapêutica sistémica e RT. Este ensaio incluiu doentes com tumores até 5 cm,

axila clinicamente negativa, submetidas a tumorectomia mais RT da mama com incidências tangenciais e BGS com doença metastática até 2 gânglios positivos. Foram excluídas mulheres com CTI, mais de dois gânglios positivos ou com doença axilar extraganglionar. Foram ainda excluídas, mulheres submetidas a mastectomia, a tumorectomia mais braquiterapia ou mais RT sem incidências tangenciais, sem RT ou submetidas a tratamento neoadjuvante. Após BGS positiva foram randomizadas 445 doentes submetidas a EA e 446 a quem não foi efetuado EA. O número médio de gânglios removidos foi de 17 no primeiro grupo e 2 no grupo só com BGS, como esperado. No grupo de doentes submetidas a EA, foram isolados gânglios positivos adicionais em 27% dos casos. A maioria das mulheres realizou RT, 89% no grupo com EA e 90% no grupo com BGS.

Não foi encontrada diferença significativa aos 6,3 anos de seguimento medio na SG, SLD e recorrência regional. A SG aos 5 anos foi de 91,8% no braço que efetuou EA e de 92,5% no braço de BGS, tendo ocorrido 94 mortes (52 com EA e 42 com BGS). A SLD foi de 82% e 84%, respetivamente em ambos os grupos ( $p=,14$ ). A taxa de recidiva regional aos 5 anos foi de 3,1% com EA e 1,6% com BGS ( $p=,11$ ). Do mesmo modo, na análise do subgrupo de tumores com RE negativos ( $n=127$ ) não foram objetivadas diferenças nem na SG nem na SLD.

No ensaio de Fisher a SG em todos os braços aos 5 anos foi de 60%, com uma estimativa de doença axilar em 40% dos doentes (baseada na percentagem de doentes com axila positiva no grupo que fez EA). No estudo ACOSOGZ0011 a SG foi de 90% e uma taxa de recidiva axilar de somente 0,9%, apesar de todas as doentes terem axila positiva. Os autores explicam estes bons resultados pelos avanços no diagnóstico e a maior precisão das terapêuticas adjuvantes, e alertam que estes avanços devem ser tidos em conta na escolha de terapêutica cirúrgica. Concluem ainda que, sendo a recidiva axilar usualmente um acontecimento precoce<sup>18,19,5</sup>, verificando-se raramente após os 5 anos, é pouco provável que haja diferenças nos resultados com um acompanhamento mais prolongado.

Um dos aspetos controversos deste estudo foi apontado por Jagsi. Este autor investigou os protocolos de RT utilizados. Apenas teve acesso aos dados de 228 doentes dos quais 185 (81%) receberam RT com incidências tangenciais. Verificou que 18,9% receberam RT axilar com 3 campos (22 casos no EA e 21 no grupo com BGS) e alguns doentes não fizeram RT. Ape-

sar de não se terem apurado diferenças entre os dois braços do ensaio, concluiu que deverá ser realizada uma norma de conduta para padronização do tratamento de RT a aplicar nestes doentes<sup>32</sup>.

O ensaio ACOSOGZ0011<sup>9</sup> tem limitações. Do ponto de vista metodológico não foi atingido nem o número de doentes nem o número de eventos inicialmente previstos de acordo com o desenho inicial (1.900 doentes previstos mas apenas 891 foram incluídos; 500 mortes previstas mas apenas 94 reportadas). Tendo recrutado menos de metade da amostra inicialmente calculada, a potência estatística para detetar não inferioridade é questionável. Além disso, a maioria da população incluída apresentava mais de 50 anos de idade (64%), doença hormodependente (77%), tumor até 2cm (68%) e apenas um gânglio sentinela positivo (60%). Não existem dados quanto à expressão de *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2). Ainda assim os autores concluem que à luz dos conhecimentos atuais e com as terapêuticas adjuvantes disponíveis não é lícito deixar que mulheres que cumpram os critérios de inclusão e exclusão do estudo sejam sujeitas à morbilidade de um EA sem vantagens significativas na sua sobrevivência, controlo regional da doença e na decisão de terapêutica adjuvante. Mas depreende-se que será segura a omissão de EA nos doentes maioritariamente representados no estudo, ou seja, com mais de 50 anos com pT1, RE positivos e um gânglio sentinela positivo.

## QUAL O PAPEL DA RADIOTERAPIA DA AXILA?

Existem inúmeros estudos que mostram o efeito do controlo regional da RT.

Como mencionado anteriormente a serie retrospectiva de 5.262 doentes do IEO com BGS negativa tratados entre 1996 e 2006<sup>24</sup> mostrou um risco de recidiva axilar maior nas doentes submetidas a mastectomia que não fizeram RT.

A RT adjuvante após cirurgia conservadora reduz o risco de recidiva ipsilateral num fator de 3 e reduz o risco de qualquer tipo de recidiva resultando numa melhoria significativa da SG<sup>33</sup>. A RT após mastectomia com doença ganglionar reduz mais de 3 vezes a recorrência regional e melhora a SG em 6%<sup>34</sup>.

Antes da introdução da BGS a RT foi apresentada como alternativa ao EA em doentes com axila negativa, tendo-se verificado um bom controlo da doença regional e menos efeitos secundários com a RT<sup>35,36</sup>.

É neste contexto que em 2001 foi iniciado o ensaio AMAROS<sup>10</sup> tendo como objetivo a avaliação de RT axilar enquanto tratamento igualmente valorado em relação ao EA, tendo a taxa de recorrência regional ipsilateral como resultado esperado. 4.806 doentes com tumores T1-2 e axila clinicamente negativa, foram divididos em dois grupos, previamente à realização de BGS: um para EA e outro para RT posterior. Destes, tiveram BGS positiva 744 no grupo EA e 681 no grupo para RT axilar. A RT axilar devia incluir os três níveis da axila e segmento medial da fossa supraclavicular com a dose de 50 Gy em 25 frações. O tratamento cirúrgico foi tumorectomia ou mastectomia conforme o clinicamente indicado. O EA foi definido como a exérese de pelo menos 10 gânglios incluindo nível I e II.

A taxa de recorrência axilar aos 5 anos foi de 0,54% após realização de EA e 1,02% após RT axilar. Não foram reportadas diferenças com significado estatístico nem na SG nem na SLD aos 5 anos: SG foi 93,3% com EA e 92,5% com RT axilar, a SLD foi de 86,9% no subgrupo que realizou EA e 82,7% no subgrupo submetido a RT axilar. A análise de subgrupos também não mostrou diferenças significativas na SLD.

Foi encontrado menos linfedema no grupo da RT e não houve diferenças significativas no que respeita a mobilidade do ombro (numericamente superior no grupo da RT). Aos 5 anos, foi reportado linfedema em 23% dos doentes submetidos a EA e 11% nos doentes submetidos a RT, esta diferença não teve repercussão na qualidade de vida. De realçar a taxa de 58% de linfedema encontrado em 27 doentes sujeitas a EA e RT ( $p < 0,001$ ).

O estudo AMAROS, no entanto, deve ser lido com reservas tendo em conta que a avaliação prevista de não inferioridade não obteve potência estatística, provavelmente pelo número baixo de eventos.

No entanto, os resultados do estudo AMAROS corroboram a importância quer da RT quer do EA no controlo regional mesmo em doentes com BGS positiva. A RT axilar, administrada de acordo com o protocolo do estudo, pode ser considerada no subgrupo de doentes incluídas (pT1-pT2, cN0 com BGS positiva), porém a sua utilização generalizada é questionável.

Finalmente, se por um lado o estudo AMAROS tentou provar que a omissão de EA é uma forma de poupar os doentes a efeitos adversos, levanta por outro lado, a questão de sobre-tratamento com RT: actualmente, em doentes com pT1-pT2, cN0 com BGS positiva não é consensual irradiar de forma terapêutica considerando como volume alvo de tratamento os

três níveis da axila e segmento medial da fossa supraclavicular.

Na prática clínica diária defrontamo-nos com uma questão fundamental: em face de doente com pT1-pT2, cN0 com BGS positiva em que a decisão, tomada em reunião multidisciplinar, tenha sido a omissão de EA, que tratamento de RT realizar?

### QUAL A IMPORTÂNCIA DO ESVAZIAMENTO AXILAR NA ESCOLHA DE TERAPÊUTICA ADJUVANTE?

Classicamente os fatores de prognóstico mais importantes no cancro da mama inicial são a expressão RE/RP/HER2, marcadores de proliferação, número de gânglios envolvidos, histologia tumoral, tamanho tumoral, grau tumoral e presença ou ausência de envolvimento linfovascular (ESMO *guidelines* 2014). Em 2000, a equipa de Perou utilizando uma técnica de DNA *microarrays* descreveu quatro subtipos moleculares, *basal-like*, *HER2-enriched*, *normal-like* e *luminal*<sup>17</sup>. Este trabalho, entre outros, vem confirmar que o cancro da mama não pode ser interpretado como uma única doença.

Os subtipos tumorais têm vindo a ganhar cada vez maior importância na atividade clínica. Os consensos de «St Gallen» de 2013 vieram reforçar o papel dos subtipos intrínsecos do cancro da mama, corroborando a utilização de características moleculares e sugerindo a utilização de biomarcadores segundo técnicas de imunohistoquímica para a sua classificação (como seja a expressão de RE, RP e HER2 e a determinação do Ki67). A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) nas suas mais recentes *guidelines*, espelhando os consensos de St Gallen, enfatiza o papel dos subtipos intrínsecos como fator preponderante na decisão de terapêutica adjuvante. No entanto, o estadiamento da doença permanece importante para a decisão de tratamento adjuvante.

O estudo AMAROS, no seu desenho inicial, programou uma análise interina com o objetivo de avaliar o papel do EA na decisão de tratamento sistémico adjuvante. Neste estudo, os autores testaram uma hipótese: a administração de tratamento adjuvante sistémico seria semelhante em ambos os braços. Foram incluídos, 566 doentes com BGS positiva submetidos a EA (n=300) ou RT axilar (n=266) de acordo com a randomização. Segundo os autores, não foram observadas diferenças na percentagem de doentes submeti-

das a quimioterapia, que se traduziu por 58% de doentes no braço de EA e 61% no braço de RT. Também não foram reportadas diferenças quanto à utilização de terapêutica endócrina entre os dois grupos, 78% de doentes no braço de EA e 76% no braço de RT. A análise multivariada mostrou que as variáveis que influenciaram significativamente a escolha de quimioterapia adjuvante foram a idade, o grau tumoral, multifocalidade e o tamanho das metástases ganglionares. Os autores concluem que o conhecimento do estadiamento patológico da axila não foi determinante na escolha da terapêutica adjuvante na população estudada<sup>38</sup>. É importante referir que os dados relativos ao *status* hormonal são dados indiretos extrapolados da utilização de terapêutica endócrina, sendo que a informação referente ao estado de RE/RP não foi recolhida. Também não foram recolhidos dados quanto ao *status* HER2 nem quanto à utilização de inibidores da via HER2. A utilização de quimioterapia não foi diferente entre os dois braços mas a utilização de taxanos foi baixa. Assim a generalização da conclusão dos autores deverá ser cautelosa.

De forma semelhante, no ensaio ACOSOGZ0011 não foram reportadas diferenças quanto à terapêutica adjuvante utilizada entre os braços do estudo: 96% dos doentes submetidos a EA realizaram algum tipo de tratamento adjuvante e 97% dos doentes que não realizaram EA; 58% dos doentes no braço de EA e 58% no braço sem EA realizaram quimioterapia; 46% dos doentes no braço de EA e 47% no braço sem EA realizaram terapêutica endócrina<sup>9</sup>.

Neste contexto importa realçar que em alguns estudos, os tumores HER2 positivos e tumores triplo negativos foram associados a um aumento do risco de recorrência regional quando comparados com outras histologias<sup>39,40</sup>. Na prática clínica, os resultados do ensaio AMAROS e ACOSOGZ0011 serão dificilmente extrapolados para o subgrupo de doentes com tumores HER2 e triplo negativo pela sua baixa representatividade. De qualquer forma nestes dois subgrupos o impacto do estadio axilar, por si só, como fator decisivo para realização de tratamento adjuvante sistémico, seria só importante no contexto de tumores mais pequenos.

No grupo de doentes com doença hormonodependente a utilização de plataformas genómicas como seja OncotypeDX® e Mammprint® têm vindo a ser estudada. Estas ferramentas moleculares providenciam informação prognóstica e/ou preditiva sendo que as *guidelines* da ESMO sugerem a sua utilização como for-

ma de identificação de doentes com doença regional a quem, potencialmente, será de considerar omitir terapêutica com quimioterapia. Neste subgrupo de doentes em relação aos quais se pode considerar a omissão de quimioterapia, será seguro omitir também EA? A decisão de tratamento adjuvante, atualmente, deve ser emanada em sede de reunião multidisciplinar articulando as diferentes modalidades terapêuticas de forma a não promover o sobre-tratamento nem o sub-tratamento.

## CONCLUSÃO

Estes estudos demonstram que a taxa de recidiva axilar em doentes com axila clinicamente negativa é baixa, mesmo em casos de BGS positiva sem EA. É consensual que, a BGS continua a ser a técnica *goldstandard* para avaliação da axila clinicamente negativa. Perante uma BGS negativa, com micrometástases ou CTI, não se recomenda o EA. Na presença de macrometástase sem rotura capsular parece seguro a omissão de EA em doentes com mais de 50 anos com pT1, RE positivos, um gânglio sentinela positivo, submetidas a tumorectomia com RT mamária programada.

Do aprofundamento de mais estudos espera-se a resposta a diversas perguntas: sobre protocolos personalizados de RT, sobre a possibilidade de evitar o EA nas mulheres submetidas a mastectomia, sobre contributos nas controvérsias no que respeita à quimioterapia neoadjuvante ou sobre o que fazer perante confirmação pré-operatória de invasão de um ou dois gânglios em doentes que cumpram os critérios de inclusão do ensaio ACOSOGZ0011.

Na linha do exposto, outra pergunta lógica sobressai: podemos evitar a BGS em alguns subgrupos de doentes? Está em curso no IEO o «SOUND trial» que pretende avaliar se a BGS pode ser evitada em mulheres mais velhas, tumores pequenos com axila clinicamente e ecograficamente negativa e se a escolha de terapêutica adjuvante pode ser feita mediante a biologia do tumor sem a informação do estadiamento patológico axilar.

Os últimos consensos de «St. Gallen» (2013) recomendam a omissão de EA no caso de BGS com micrometástases e admitem que possa não haver benefício no EA nos doentes que cumpram os critérios de inclusão do ensaio ACOSOGZ0011.

Em 2014 a ASCO<sup>41</sup> atualizou as suas recomendações no que respeita à cirurgia da axila. Segundo estas

recomendações em doentes com BGS, em que no máximo, dois gânglios estejam envolvidos e que esteja prevista a realização de tumorectomia e RT mamária é de um modo geral recomendada a omissão de EA.

Perante tantas dúvidas, elegemos como conclusão última a certeza de que o doente tem que ser visto de forma holística devendo a proposta cirúrgica ser incluída num «pacote» global de tratamento. Atualmente, consideramos que a realização de EA deve ser suprimida em casos selecionados. Lembramos que o estadiamento axilar é um dos principais fatores de prognóstico podendo interferir na escolha de terapêutica adjuvante e que o EA pode ser importante no controlo regional da doença e influenciar positivamente a recidiva à distância.

Novos progressos no conhecimento da biologia tumoral, apontam para novos argumentos nesta matéria e se é provável que o EA se mantenha útil na eliminação de doença metastática axilar clinicamente importante, já o seu papel na axila clinicamente negativa irá ser de marcador de prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- Halsted WS. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46:1-5.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A and Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-11.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham L, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, and Russell I. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-673.
- Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E and Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-911.
- Krag DN, Anderson S, Julian T, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A., Scarth HMC and Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11: 927-933.
- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C and Vezzoli D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Annals of Surgery* 2010;251: 595-600.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R and Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-681.
- Hayes DF. Breast cancer. Gospodarowic MK, O'Sullivan B, Sobin LH. (Eds.). (2006). *Prognostic Factors in Cancer.* (3rd Edition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 27: 207-212.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM and Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575.
- Donker M, Tienhoven G, Straver M, et al Philip Meijnen, Cornelis J H van de Velde, Robert E Mansel, Luigi Cataliotti, A Helen Westenberg, Jean H G Klinkenbijn, Orzalesi L, Bouma W, van der Mijle H, Nieuwenhuijzen G, Veltkamp S, Slaets L, Duez G, Graaf P, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus J, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl D, Coens C, Messina C, Bogaerts J and Rutgers E. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-1310.
- Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, Pietrarota P, Meneghini G, Morbin T, Tacchetti G, Pecoraro P, Belardinelli V and De Salvo GL. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the Sentinel-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:508-513.
- Yeoh EK, Denham JW, Davies SA and Spittle MF. Primary breast cancer: complications of axillary management. *Acta Radiol Oncol.* 1986;25:105-108.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD and Veronesi U. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25:3657-3663.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ and Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-667.
- Haffty BG, McKhann C, Beinfeld M, Fischer D and Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993;128:1315-1319.



17. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S and Menard S. Breast Cancer Patients Treated Without Axillary Surgery Clinical Implications and Biologic Analysis. *Ann Surg* 2000; 232: 1-7.
18. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD and Coates AS. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006;24:337-344.
19. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, Daidone MG, and De Palo G. A Randomized Trial Comparing Axillary Dissection to No Axillary Dissection in Older Patients With T1N0 Breast Cancer Results After 5 Years of Follow-up. *Ann Surg* 2005 ;242:1-6.
20. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C and Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie. *Lancet* 1992;339:1245-1248.
21. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Gatti G, D'Aiuto G, Cataliotti L, Paolucci R, Piccolo P, Massaioli N, Sismondi P, Rulli A, Lo Sardo F, Recalcati A, Terribile D, Acerbi A, Rotmensz N and Maisonneuve P. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16: 383-388.
22. Fisher B, Jeong JH, Anderson SJ, Bryant J, Fisher ER and Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-575.
23. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P and Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999; 35:1320-1325.
24. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, Corso G, Salazar Moltrasio L, Intra M, Gentilini O, Veronesi P, Pagani G, Rossi E, Bottiglieri L, Viale G, Rotmensz N, De Cicco C, Grana CM, Sangalli C and Luini A. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *EJSO* 2014;40:1203-1208.
25. T'jan-Heijnen VC and de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med*. 2009;8:137-139.
26. Fougo JL, Dinis-Ribeiro M, Dias T, Castro F, Reis P, Giesteira L, Araújo C. O impacto do conceito de Gânglio Sentinela na sobrevivência livre de doença e global e na recorrência axilar de doentes com Cancro da Mama. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2013;24:9-17.
27. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltás B and Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004;91:1245-1252.
28. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, Bedrosian I, Rourke L and Hunt KK. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010 Oct;17 Suppl 3:343-351.
29. Bilimoria K, Bentrem D, Hansen N, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, Winchester DP and Winchester DJ. Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2946-2953.
30. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007;25:3670-3679.
31. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson W, Wood D, Henry S, Rouse R, Bailey L, Philben V, Dirbas F, Dunn J, Johnson D, Wapnir I, Carlson R, Stockdale F, Hansen N and Jeffrey S. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8:66.
32. Jaggi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, Giuliano A and Haffty BG. Radiation field design on the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 2014;14:1-7.
33. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716.
34. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C and Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 366:2087-2106.
35. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F and Fourquet A. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 97-101.
36. Hoebbers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ and Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 2000; 88: 1633-1642.
37. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO and Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
38. Straver M, Meijnen P, Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Demonty G, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijn J, Westenberg HA, van der Mijle H, Hurkmans C and Rutgers EJ. Role of Axillary Clearance After a Tumor-Positive Sentinel Node in the Administration of Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28:731-737.
39. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S and Abdulkarim B. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer.

Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 187–194.

40. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL and Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2373–2378.

41. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R, Weaver D, Benson III A, Bosserman L, Burstein H, Cody III H, Hayman J, Perkins C, Podoloff D and Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. March 24, 2014.

#### **ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Sara Lince Valadares

E-mail: [sincevaladares@gmail.com](mailto:sincevaladares@gmail.com)

**RECEBIDO EM:** 9/2/2015

**ACEITE PARA PUBLICAÇÃO:** 28/6/2015