



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA
E OBSTETRÍCIA

TESE DE DOUTORADO

**Viabilidade da biópsia do linfonodo sentinela no carcinoma de mama após
terapia neoadjuvante: análise de desfechos em um seguimento de 10 anos**

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana

Porto Alegre (RS)

2020



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**Viabilidade da biópsia do linfonodo sentinela no carcinoma de mama após
terapia neoadjuvante: análise de desfechos em um seguimento de 10 anos**

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGO), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Orientador: Prof. Jorge Villanova Biazús M.D.,
PhD / -UFRGS - Brasil

Colaboradora: Prof.^a Viviana Enrica Galimberti M.D., PhD - Instituto Europeu de Oncologia (IEO) Milão – Itália

Porto Alegre (RS), 2020

CIP - Catalogação na Publicação

FONTANA, SABRINA KAHLER RIBEIRO

Viabilidade da biópsia do linfonodo sentinela no carcinoma de mama após terapia neoadjuvante: análise de desfechos em um seguimento de 10 anos / SABRINA KAHLER RIBEIRO FONTANA. -- 2020.

89 f.

Orientador: JORGE VILLANOVA BIAZUS.

Coorientadora: VIVIANA GALIMBERTI.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetria, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. CÂNCER DE MAMA. 2. BIOPSIA DO LINFONODO SENTINELA. 3. TRATAMENTO NEOADJUVANTE. 4. ESVAZIAMENTO AXILAR. I. BIAZUS, JORGE VILLANOVA, orient. II. GALIMBERTI, VIVIANA, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Dedico esta tese a toda minha família, meu alicerce, meu estímulo para ser sempre melhor. Sem dúvida alguma, meu companheiro incansável e meu exemplo, Evandro Fontana, tem um papel fundamental, assim como meu estímulo diário de energia, meu filho Pedro Fontana, que sem eles certamente nada disso seria possível. Meu irmão, Eduardo e meus pais, Nilton Ribeiro e Mirlei Kahler Ribeiro, sem palavras para expressar o amor incondicional e a força diária nesta minha caminhada, mesmo que do outro lado do Atlântico.

Toda a estrada percorrida foi marcada por alguns obstáculos, mas todos eles perfeitamente superados com o apoio daqueles que, incansavelmente, estão sempre ao meu lado. Mesmo diante de tantas dificuldades, inerentes em qualquer percurso, acredito que tudo é possível, tudo na vida é aprendido, evoluímos a cada dia e, no meu caso, em especial, ainda tenho a “fortuna” de ter uma verdadeira “squadra” junto comigo.

Uma dedicatória especial a Dra Viviana Enrica Galimberti, meu grande estímulo neste universo da pesquisa clínica e a pessoa com quem tenho o imenso prazer de trabalhar. Com muito orgulho posso afirmar que me espelho em uma profissional competente, humana, além de ser um expoente da pesquisa mundial no que se refere ao câncer de mama. Aspecto este extremamente relevante na construção da minha história.

Agradecimentos

Neste percurso iniciado em 2017 foram muitas pessoas, amigos e colegas que estiveram ao meu lado, fortalecendo ainda mais o meu projeto, que na época, já era muito audacioso.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, pelos ensinamentos relevantes neste percurso.

Amigos muito especiais, como a Fúlvia Angeli Gazola, que, desde o início apostou no meu projeto e na sua potencialidade. Empresária que acredita na pesquisa como a base transformadora da humanidade.

Minha grande parceira, apaixonada pelo mundo científico, Maria Lucia Bettega, que contribuiu e muito com os alicerces da minha tese.

Meu grande amigo e 'consultor' Frei Jaime Bettega que esteve sempre ao meu lado nesta caminhada.

Agradecimento especial ao meu grande incentivador, que me acompanha desde a época da Universidade, Prof. Renato Luís Rombaldi, que certamente serve como um dos principais exemplos na minha carreira, seja como médico, seja como pessoa.

Agradeço a Cooperativa Santa Clara por ajudar a viabilizar o meu projeto inicial.

Finalizo agradecendo mais uma oportunidade que a vida me proporciona.....

Identificação da equipe de pesquisa

Jorge Villanova Biazús: Professor associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Orientador do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Viviana Enrica Galimberti: Médica Diretora da Unidade de Cirurgia de Mama do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão, Itália.

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana: Médica, especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela UCS – Universidade de Caxias do Sul. Fellowship (2013 a 2015) no Serviço de Mastologia do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) – Milão, Itália, onde atualmente exerce a função de médica pesquisadora.

LOCAL DE PESQUISA

Instituto Europeu de Oncologia – Milão- Itália. Endereço: Via Giuseppe Ripamonti, 435, 20141 Milão, Itália. Telefone: +39 02 5748 9001

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	09
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS.....	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1.INTRODUÇÃO	17
2.ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA	21
3.JUSTIFICATIVA	26
3.1 Utilização da BLS após tratamento neoadjuvante de câncer de mama primário e as taxas de falso-negativos	27
3.2 Papel da radioterapia axilar no contexto da NAT.....	32
4.HIPÓTESES	34
4.1 Hipótese nula	34
4.2 Hipótese alternativa	34
5.OBJETIVOS	35
5.1 Objetivo principal	35
5.2 Objetivos secundários	35
6.METODOS.....	36
6.1 Delineamento.....	36
6.2 Critérios de inclusão.....	36
6.3 Critérios de exclusão.....	37

6.4 População e amostra.....	37
6.4.1 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados.....	38
6.5 Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra.....	38
6.6 Variáveis estudadas.....	39
7.RESULTADOS PRELIMINARES.....	41
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
9.ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO.....	50
10.CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	51
10.1 Considerações finais	51
10.2 Perspectivas	53
11.ANEXO 1	54
12.ANEXO 2	56
13.APENDICE : QUESTIONARIO.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹⁸ F-FDG –PET CT	Rádiofármaco Fluordesoxiglicose marcado com flúor 18 + Positron Emission Tomography coupled to a Tomography scan
ACOSOG	The American College of Surgeons
AD	Esvaziamento axilar, do inglês <i>Axillary Dissection</i>
AR	Recidiva axilar, do inglês <i>Axillary Recurrence</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cN+	Linfonodos axilares clinicamente positivos
cN0	Axila sem evidência de doença, clinicamente negativa, de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition
cN1/2	Acometimento axilar clínico de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition
cT1-3	cT1-3 - Doença mamária clínica de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition
cT4	Doença mamária clínica avançada de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition
DDFS	Sobrevida livre de doença a distância, do inglês <i>Distant Disease Free Survival</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
FNR	Taxa de falso-negativo, do inglês <i>False Negative Rates</i>
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-type

IBCSG	International Breast Cancer Study Group
IEO-Milão	Instituto Europeu de Oncologia - Milão
LR	Recidiva local, do inglês <i>Local Recidive</i>
NAT	Terapia neoadjuvante (TN), do inglês <i>Neoadjuvant Therapy</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OS	Sobrevida global, do inglês <i>Overall Survival</i>
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
pCR	Resposta patológica completa, do inglês <i>Pathological Complete Response</i>
RMN	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SN	Linfonodo sentinela, do inglês <i>Sentinel Node</i>
SNB	Biópsia linfonodo sentinela, do inglês <i>Sentinel Node Biopsy</i>
STROBE	Subsídios para a Comunicação de Estudos Observacionais – do inglês <i>Guidelines on Reporting Observational Studies</i>
TAD	Esvaziamento axilar dirigido, do inglês <i>Target Axillary Dissection</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
US	Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Número da figura	Título	Página
Figura 1.	Mapa conceitual.....	24

LISTA DE TABELAS

Número da tabela	Título	Página
Tabela 1.	Resultados da Estratégia de busca das referências bibliográficas.....	23

RESUMO

Introdução: A terapia neoadjuvante (NAT) proposta a pacientes com câncer de mama em estágio inicial permite uma nova possibilidade de tratamento cirúrgico menos agressivo e oferece um desafio na redução da extensão da cirurgia axilar em pacientes com linfonodo clinicamente negativo ou com comprometimento nodal previamente a terapia. No entanto, mesmo que a avaliação da resposta do tumor mamário esteja amplamente padronizada, o manejo da axila no câncer de mama permanece controverso, principalmente no grupo de pacientes com linfonodos clinicamente positivos (cN+) que se convertem em axila negativa (cN0) após o tratamento. Nestes casos, o uso da biópsia do linfonodo sentinela (SNB) ainda é discutível, uma vez que a taxa de falso-negativos (FNR) é significativamente alta (13-14%). **Objetivo:** O propósito deste estudo mono institucional retrospectivo, com um longo seguimento, foi avaliar a viabilidade da SNB em pacientes com câncer de mama submetidas a NAT, que inicialmente apresentavam linfonodo clinicamente negativo (cN0) ou positivo (cN+) e permaneceram ou tiveram estado axilar convertido para ypN0. Para tanto, foram analisadas as taxas de recorrência axilar (AR), sobrevida livre de doença à distância (DDFS) e sobrevida global (OS). **Métodos:** Este estudo foi desenvolvido no Instituto Europeu de Oncologia – Milão (IEO-Milão), de 2000 a 2015. Foi analisado um total de 688 mulheres portadoras de câncer de mama com doença clínica mamária estágio 1-3 (cT1-3), as quais foram divididas em 2 grupos: Grupo 1 (n=466; 67,7%), sem doença axilar (cN0) e que permaneceram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e; Grupo 2 (n=222; 32,3%), com doença axilar (cN+) e que se tornaram cN0 ao final do tratamento neoadjuvante. O linfonodo clinicamente positivo foi confirmado através de exames de imagem ou por punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Os dois grupos de pacientes foram submetidos à SNB com a identificação de pelo menos um linfonodo axilar, independente do método

Esvaziamento Axilar Dirigido (TAD). O esvaziamento axilar não foi realizado quando o anatomopatológico transoperatório do linfonodo sentinela (SN) era negativo para metástases. A SNB foi executada empregando somente a nossa técnica padrão preconizada com colóide marcado com tecnécio. A NAT, TAD e a radioterapia nodal adjuvante foram aplicadas conforme as diretrizes vigentes no IEO-Milão. **Resultados:** Após um acompanhamento médio de 9,2 anos (IQR 5,3-12,3), a sobrevida global, em 5 e 10 anos foi: toda a coorte, 91,3% (IC de 95%; 88,8-93,2) e 81,0% (IC de 95%; 77,2-84,2), respectivamente; Grupo 1 - 92% (IC 95%; 89-94,2) e 81,5% (IC 95%; 76,9-85,2), respectivamente; Grupo 2 - 89,8% (IC 95%; 85-93,2) e 80,1% (95% CI; 72,8-85,7), respectivamente. A recidiva axilar ocorreu em 1,8% das pacientes inicialmente cN1/2 e 1,5% das pacientes inicialmente cN0. A incidência cumulativa de eventos à distância em 10 anos foi ligeiramente maior para pacientes cN1/2 (16,6%) em comparação com cN0 (13,1%), embora essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,148$). Não foi observado diferença na incidência cumulativa de eventos loco-regionais (locais, axilares e outros regionais, analisados separadamente) nos grupos de pacientes estudados. **Conclusão:** Os resultados alcançados ratificam os dados preliminares obtidos no seguimento de 5 anos deste mesmo grupo de pacientes. O estudo sugere que a SNB padrão é um método eficaz para avaliação do status axilar após o NAT e corrobora sua indicação à pacientes cN1/2 que se tornam cN0 após a NAT. Não foi observado piores desfechos neste grupo de pacientes (Grupo 2).

Palavras-chave: Biópsia do Linfonodo Sentinela; Tratamento Neoadjuvante; Esvaziamento Axilar; Câncer de Mama.

ABSTRACT

Introduction: Neoadjuvant treatment (NAT) in early-breast cancer patients allows new possibility of less aggressive surgical treatment and offers a challenge in reducing the extent of axillary surgery in both clinically node-negative patients and node-positive patients. However, if the assessment of tumor response to the breast is widely standardized, the management of the axilla in breast cancer remains controversial mainly in the group of patients with positive lymph nodes prior to neoadjuvant treatment, which convert to clinically negative axilla (cN0) after treatment. In these cases, the use of sentinel node biopsy (SNB) is still debatable, since the false-negative rate (FNR) is significantly higher (13-14%).

Objective: The purpose of this large retrospective monoinstitutional study, with a long follow-up, is to evaluate the viability of SNB by analyzing the prognosis of patients with breast cancer undergoing NAT, who report had clinically negative (cN0) or positive (cN+) lymph nodes and remain or converted to ypN0. Therefore, were analyzed the rates of Axillary recurrence (AR) rate, distant disease-free survival (DDFS) and overall survival (OS).

Methods: This study was developed at the European Institute of Oncology, Milan (IEO-Milan) from 2000 to 2015. We analyzed 688 consecutive patients with clinical breast disease stage 1-3 (cT1-3), who were divided into 2 groups: Group 1 (n = 466, 67,7%), composed by women without axillary disease (cN0) who remained cN0 after NAT and; Group 2 (n = 222, 32,3%), with axillary disease (cN +) and who became cN0 after the neoadjuvant treatment. The clinical positive sentinel node was demonstrated by imaging exams or by fine needle aspiration (FNA). Both groups of patients underwent SNB with the identification of at least one sentinel node (SN), independent of the TAD method. Axillary dissection was not performed when the transoperative pathology of the SN was negative for metastases. SNB was performed using only our standard technique with technetium-labeled colloid. NAT, TAD

and Adjuvant nodal radiotherapy were applied according to IEO guidelines. **Results:** After a median follow-up of 9.2 years (IQR 5.3-12.3), the 5 and 10-year overall survival were 91.3% (95% CI, 88.8-93.2) and 81.0% (95% CI, 77.2-84.2) in the whole cohort respectively; Group 1 - 92.0% (95% CI, 89.0-94.2) and 81.5% (95% CI, 76.9-85.2) in those initially cN0 respectively; Group 2 - 89.8% (95% CI, 85.0-93.2) and 80.1% (95% CI, 72.8-85.7) in those initially cN1/2 respectively. Axillary failure occurred in 1.8% of the initially cN1/2 patients and 1.5% of the initially cN0 patients. The 10-year cumulative incidence of distant events was slightly higher for cN1/2 patients (16.6%) compared to cN0 (13.1%), although this difference was not statistically significant ($p=0.148$). No differences in the cumulative incidence of loco-regional events (local, axillary and other regional, analyzed separately) in the patients groups studied. **Conclusion:** These results achieved confirm the preliminary data obtained in the 5-year follow-up of this same group of patients and this large study confirmed that standard SNB is an effective method for staging the axillary status data after NAT and corroborates its indication for cN1/2 patients who become cN0 in this context. There were no worse outcomes in this group of patients (Group 2).

Keywords: Sentinel Node Biopsy; Neoadjuvant Treatment; Axillary Dissection; Breast Cancer.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a terapia neoadjuvante (NAT) vem sendo considerada uma importante estratégia de personalização do tratamento do câncer de mama na medida em que tornou possível reduzir a extensão da cirurgia mamária e axilar, com resultados semelhantes à terapia adjuvante (1, 2). Além disso, esquemas de quimioterapia mais eficazes se tornaram disponíveis e terapias alvo foram introduzidas na prática convencional, o que colaborou para a melhora do prognóstico da doença. Isto tem contribuído para taxas mais altas de resposta patológica completa (pCR) tanto na mama quanto na axila, podendo chegar a 60% em pacientes que apresentam biologia tumoral desfavorável como os tumores triplo-negativos e Receptor do Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Positivo (HER-2+) (3-5).

O estadiamento axilar pós NAT era tradicionalmente realizado através do esvaziamento axilar (AD) que pode apresentar inúmeras comorbidades relacionadas à extensão do procedimento cirúrgico, como seroma, dor crônica, dificuldade em mobilizar o braço e, principalmente, linfedema (6, 7). Este procedimento invasivo, entretanto, vem sendo substituído pela biópsia do linfonodo sentinela (SNB), técnica que surgiu em 1990 e consiste na detecção e biópsia cirúrgica do primeiro linfonodo da cadeia de drenagem linfática axilar e visa reduzir com segurança a taxa de AD desnecessária (7). Inicialmente, a indicação da SNB para estadiamento do câncer de mama esteve estritamente limitada aos estágios iniciais e foi considerada altamente controverso se deveria ser realizada em mulheres candidatas ao tratamento neoadjuvante. Acreditava-se que a quimioterapia primária poderia alterar a drenagem linfática e interferir na difusão do marcador cintilográfico, resultando no aumento das taxas de linfonodos sentinela (SN) falso-negativos (8, 9).

Atualmente, enquanto a cirurgia mamária conservadora é o tratamento standard proposto às pacientes com boa resposta a quimioterapia neoadjuvante (1), o uso da SNB ainda permanece discutível no âmbito da cirurgia axilar. De acordo com alguns dos principais guidelines, como *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (10, 11), mulheres com câncer de mama sem evidência clínica de metástase axilar (cN0) devem ser submetidas à SNB após NAT. Esta conduta é considerada aceitável com base em estudos que demonstraram uma alta taxa de identificação de SN durante a cirurgia e taxas de falso-negativos semelhantes às aquelas encontradas em pacientes que foram submetidas à SNB prévio a quimioterapia neoadjuvante. Com nível intermediário de evidência, baseado em uma revisão sistemática de estudos selecionados, os benefícios da SNB após o tratamento neoadjuvante superam os riscos nessa população (12).

Entretanto, estes guidelines não recomendam a SNB em mulheres com envolvimento axilar clínico (cN+) previamente a NAT, mesmo diante da resposta completa após a quimioterapia. As razões para isso foram as taxas de falso-negativos (FNR) que variaram entre 10% e 30%, o que é considerado inaceitável na opinião dos comitês (10, 12). Contudo, em casos selecionados cN1/2 com resposta clínica completa pós neoadjuvância, pôde-se optar por SNB (categoria de evidência 2B) (10).

Com o objetivo de reduzir as taxas de falso-negativos nesta população, estudos sugeriram a possibilidade de demarcação dos linfonodos previamente biopsiados e positivos para doença metastática, procedimento conhecido como esvaziamento axilar dirigido (TAD), associado à localização do SN através da dupla marcação (azul patente e tecnécio) com a remoção de mais de dois linfonodos sentinelas para análise (10, 12-16). Na presença de doença metastática residual nesses linfonodos se procede o AD (10, 12). Estas estratégias, como o TAD, se fundamentam na medida em que estudos retrospectivos

demonstraram que 30-75% das pacientes com linfonodos positivos convertem-se em axila clinicamente negativa (cN0) após o tratamento neoadjuvante (1, 13), demonstrando que, nestes casos, poderia ter sido evitado o AD e toda a morbidade associada a este procedimento (17, 18).

Entretanto, ainda há dúvidas sobre o significado clínico das altas taxas de falso-negativos verificadas em alguns estudos, particularmente desde os primeiros ensaios clínicos randomizados sobre SNB em pacientes cN0, que demonstraram FNR de 10% no grupo-controle e taxa de 1% de recidiva axilar no grupo SNB (4, 19-21).

No cenário da terapia adjuvante, especificamente nos casos positivos para SN, a cirurgia conservadora da axila ganhou mais defensores após a publicação dos resultados dos estudos prospectivos ACOSOG Z0011 e IBCSG 23-01 (22, 23). Além disso, o estudo AMAROS demonstrou que AD poderia ser substituído com segurança pela radioterapia (RT) axilar, nos casos de linfonodo positivo, resultando em uma diminuição significativa do linfedema (24). Na atualidade, destacam-se dois estudos americanos prospectivos que estão em andamento, o ensaio NSABP B-51/RTOG 1304 e o estudo Alliance A011202 (25, 26), que tem como objetivo investigar estratégias limitadas de terapia, através da análise dos subgrupos, como a possibilidade de irradiar a parede torácica e/ou linfonodos regionais em pacientes cN1 que se tornaram cN0 após tratamento neoadjuvante (27).

Diante dessas considerações, foi proposta uma pesquisa monoinstitucional, retrospectiva e com um longo período de acompanhamento dos casos, cujos objetivos foram: avaliar a taxa de recidiva axilar (AR), sobrevida livre de doença à distância (DDFS) e sobrevida global (OS) em pacientes submetidos a NAT e que inicialmente apresentavam status axilar cN0 ou cN1/2 e que permaneceram ou foram convertidos para ypN0. Este grupo de pacientes foi submetido à SNB através da técnica standard utilizando somente

radiofármaco para identificação do SN, independentemente do tipo de abordagem axilar ou remoção de pelo menos 3 SNs.

2. ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A base teórica do projeto está relacionada à viabilidade da SNB em pacientes com câncer de mama, que foram submetidas a tratamento neoadjuvante e o desfecho clínico desta amostra com ênfase na recidiva local axilar, sobrevida global e sobrevida livre de doença. Os estudos foram selecionados nas bases de dados: LILACS/BIREME, SCIELO, PUBMED/MEDLINE e EMBASE. Foram realizadas buscas através dos termos *breast cancer*, *neoadjuvant treatment*, *sentinel lymph node biopsy*, *axillary dissection*, câncer de mama, tratamento neoadjuvante, biópsia linfonodo sentinela, dissecação axilar, câncer de mama, tratamento neoadjuvante, biópsia del gânglio sentinela e disección axilar; e análises combinatórias de dois e três destes termos também foram exploradas.

As palavras-chave deveriam estar contidas no corpo do resumo dos artigos e, quando a busca era negativa, esta restrição era eliminada e se procedia uma nova busca. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância teórica. Para tanto todos os resumos foram analisados para o procedimento da seleção.

Os filtros utilizados para a busca dos artigos foram:

- PUBMED/MEDLINE: selecionados artigos em inglês, português e espanhol, do ano de 2000 até 2020. Foram incluídos na revisão todos os estudos clínicos e comparativos, estudos clínicos controlados e randomizados, estudos observacionais e multicêntricos, que avaliassem seres humanos.
- SCIELO: selecionados artigos em inglês, português e espanhol, do ano de 2000 até 2020.
- LILACS/BIREME: selecionados artigos em inglês, português e espanhol, do ano de 2000 até 2020.

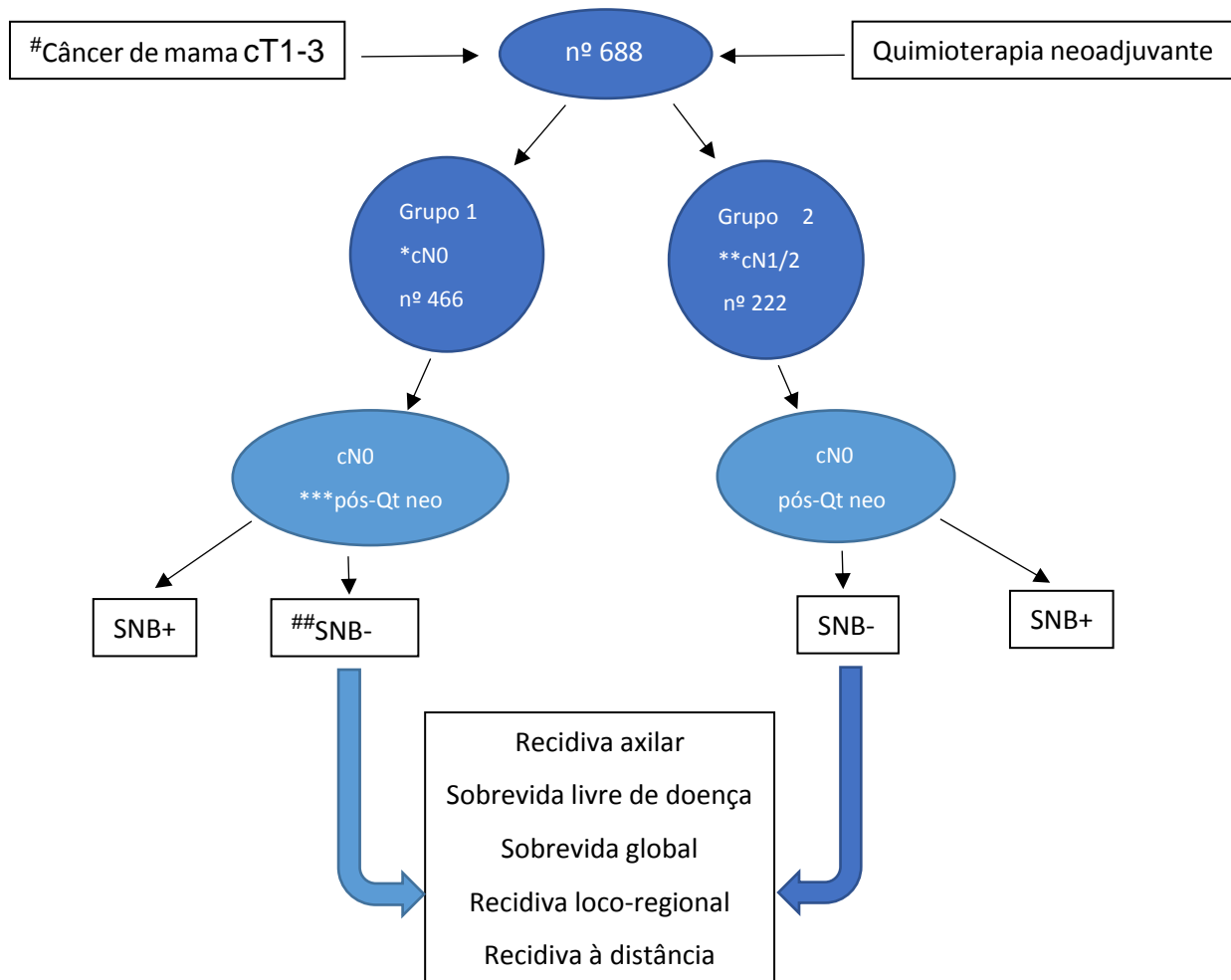
- EMBASE: selecionados artigos em inglês, português e espanhol, do ano de 2000 até 2020. Foram incluídos na revisão todos os artigos sobre humanos, metodologicamente estruturados como estudos clínicos, controlados ou não, prospectivos ou retrospectivos e observacionais.

Tabela 1 - Resultados da Estratégia de busca das referências bibliográficas.

Palavras de busca	Base de dados							
	Artigos encontrados				Artigos relevantes			
	Pubmed	Embase	Lilacs	SciELO	Pubmed	Embase	Lilacs	SciELO
<i>Breast Cancer</i>	315.000	219	4	45	150	8	1	1
<i>Cancer de mama (espanhol)</i>	15	1	0	17	0	0	0	0
<i>Câncer de mama (português)</i>	0	0	4	16	0	0	1	0
<i>Neoadjuvant treatment</i>	38.737	2611	6	56	220	14	0	1
<i>Tratamento Neoadjuvante (espanhol)</i>	59	23	8	39	1	0	2	1
<i>Tratamento neoadjuvante (português)</i>	4	0	4	39	0	0	0	1
<i>Sentinel lymph node biopsy (inglês)</i>	12.000	3555	5	56	55	60	2	2
<i>Biópsia del gânglio linfático sentinela (espanhol)</i>	16	8	9	33	3	1	5	2
<i>Biópsia do Linfonodo Sentinela (português)</i>	1	0	9	41	0	0	5	2
<i>Axillary dissection</i>	7.300	773	9	81	120	21	1	1
<i>Disección axillar (espanhol)</i>	5	0	9	0	1	0	3	0
<i>Dissecção axillar (português)</i>	2	3	3	33	0	0	0	0
<i>Breast cancer and neoadjuvant treatment</i>	8.300	166	1	10	70	2	0	0
<i>Breast cancer and sentinel lymph node biopsy</i>	6.300	606	4	7	38	18	0	0
<i>Breast cancer and axillary dissection</i>	6.500	896	6	8	49	17	0	0
<i>Neoadjuvant treatment and sentinel lymph node biopsy</i>	760	146	3	3	13	75	2	0
<i>Neoadjuvant treatment and axillary dissection</i>	648	207	4	0	8	86	1	0
<i>Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection</i>	3.100	1630	46	25	15	30	1	0
<i>Breast cancer and neoadjuvant treatment and sentinel lymph node biopsy and axillary dissection</i>	394	17	0	4	45	6	8	0

- Foram selecionados 63 artigos

Figura 1 – Mapa conceitual



Grupo 1= (n=466; 67,7%) mulheres portadoras de câncer de mama com doença clínica mamária estágio 1-3 (cT1-3), sem doença axilar (cN0), que permaneceram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e que foram submetidas à SNB com a identificação de pelo menos um linfonodo axilar, independente do método de esvaziamento axilar dirigido. Grupo 2 = (n=222; 32,3%) mulheres portadoras de câncer de mama com doença clínica mamária estágio 1-3 (cT1-3) e com doença axilar (cN+) comprovada com exames de imagem ou punção aspirativa com agulha fina (PAAF), que se tornaram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e que foram submetidas à SNB com a identificação de pelo menos um linfonodo axilar, independente do método de esvaziamento axilar dirigido. Posteriormente

foram analisados os desfechos destes dois grupos. #cT1-3 = Doença mamária clínica de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition. *cN0 = Axila sem evidência de doença, clinicamente negativa, de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition. **cN1/2 = Acometimento axilar clínico de acordo com a classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition. ***pós-QT neo = pós-quimioterapia neoadjuvante. ##SBN = biópsia do linfonodo sentinela.

3. JUSTIFICATIVA

A SNB provou ser um método confiável no contexto da cirurgia axilar minimamente invasiva e vários estudos de seguimento demonstraram que é seguro evitar o AD no câncer de mama em pacientes com linfonodo sentinela negativo (22). Atualmente tem suas indicações ampliadas na prática cirúrgica e sua importância deve-se ao fato de que a metástase linfonodal é um dos fatores de maior importância prognóstica no câncer de mama (28, 29).

Após o estudo ACOSOG Z0011, publicado por Giuliano *et al.*, a estratégia de abster-se do AD em casos positivos para SN ganhou mais defensores. Além disso, dois grandes estudos europeus, AMAROS e OTOASOR, demonstraram que o AD pode ser substituído com segurança pela RT em pacientes com axila positiva. Esses ensaios randomizaram pacientes linfonodo positivos para serem submetidos ao AD ou para RT axilar e evidenciaram taxas de sobrevida global e recorrência similares, com diminuição significativa das taxas de linfedema do braço para aquelas pacientes que receberam apenas radioterapia axilar (24, 30).

A maior vantagem da abordagem com SNB é a diminuição na frequência e gravidade das morbidades no membro superior homolateral, uma vez que diminuem de forma significativa os efeitos colaterais relacionados a remoção dos linfonodos (8, 31-33). Inicialmente era considerado altamente controverso a indicação da SNB para mulheres submetidas ao tratamento neoadjuvante por apresentarem grandes massas tumorais e frequentemente axila negativa. Diante desses questionamentos, a segurança da SNB após a terapia neoadjuvante passou a ser investigada e a sua confiabilidade vem sendo bem documentada. As taxas de detecção diferiram, entretanto, entre os pacientes que apresentavam linfonodo positivo antes da NAT (90,8-93; 7%) e aqueles com linfonodos inicialmente negativos (98-99; 1%) (5, 9).

Outra questão crucial considerada é a taxa de falso-negativo associada a SNB após NAT (4, 8, 19, 34). Atualmente, sabe-se que mesmo com FNR em torno de 10%, a SNB em pacientes cN+ que se tornaram cN0 após terapia neoadjuvante pode ser considerada, já que estas taxas não estão associadas a piores desfechos (8, 19, 20, 32, 35-37), como sugerido por Galimberti *et al.*, que em seu estudo preliminar demonstrou ser esta conduta factível (38).

A SNB é, portanto, um método preciso e seguro para avaliar comprometimento linfonodal, sendo uma alternativa segura ao AD, com menos efeitos colaterais, além de auxiliar no estadiamento do câncer inicial de mama (39). Mantém expectativa de bom prognóstico e influencia as taxas de sobrevida livre de doença, recidiva axilar e sobrevida global (2, 6) .

3.1 Utilização da SNB após tratamento neoadjuvante de câncer de mama primário e as taxas de falso-negativos.

Com relação às FNR, conforme o estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-27*, de 343 pacientes que foram submetidas a SNB e AD, os SNs foram positivos em 125 (36,4%) pacientes e, destas, 70 (56%) foram os únicos linfonodos positivos encontrados. Das 218 pacientes com SNs negativos a taxa de falso-negativo foi de 10,7% (32). Estes resultados são comparáveis aos obtidos a partir de estudos multicêntricos que avaliaram a SNB previamente a terapia sistêmica e sugeriram que o conceito de SN era aplicável após terapia neoadjuvante (8, 19). No entanto, Takahashi *et al.* que avaliaram 96 pacientes com câncer de mama estágios II e III, encontraram taxas de falso-negativo superiores (24,5%). Neste mesmo estudo, a FNR aumentou para 27,3% no grupo de 46 pacientes que apresentaram estadiamento linfonodal clinicamente positivo anterior ao tratamento neoadjuvante (cN1/2) e que se tornaram cN0 após a terapia (36).

Vale ressaltar, entretanto, que outros estudos não relataram taxas de falso-negativos elevadas para SNB após tratamento neoadjuvante sistêmico. Newman *et al.* avaliaram 54 pacientes com axila positiva confirmada por punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Todas as pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante e posteriormente foram submetidas à SNB, seguida de AD. A taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 98%, e nos 17 casos (32%) em que o linfonodo sentinela foi negativo, não havia doença residual na axila (40). Canavese *et al.* analisaram 64 pacientes que apresentavam SN clinicamente positivo anterior a NAT. Estas pacientes foram submetidas a SNB seguido de AD e foi observado uma alta taxa de identificação do SN (n=64; 93,8%) e uma taxa de 38% (n=23) de SNs negativos. Destes 23 casos em que o linfonodo sentinela era negativo, duas pacientes apresentaram metástases em outros linfonodos não sentinela (FNR de 8,7%) (41).

O trial *SENTinel NeoAdjuvant* (SENTINA, 2013), estudo prospectivo que analisou o momento da realização da SNB em pacientes candidatas à quimioterapia neoadjuvante, demonstrou, no braço C do estudo (grupo de mulheres com axila cN1/2 que evoluiu para cN0 após quimioterapia e que foi submetido à SNB seguida de AD), taxas de detecção do SN de 80% e FNR de 14,2%. Os autores observaram uma maior FNR e uma menor taxa de identificação do linfonodo sentinela quando comparadas às pacientes submetidas à cirurgia primária (8). O estudo ainda demonstrou não ser uma boa opção clínica a realização de uma segunda SNB após a NAT nas pacientes com diagnóstico histológico comprovado de metástase linfonodal anteriormente ao tratamento sistêmico (taxa de identificação do SN de 61% e FNR de 52%). Os autores apontaram algumas dúvidas relacionados à SNB prévia a quimioterapia neoadjuvante, como: o procedimento não influencia na escolha do tratamento sistêmico neoadjuvante; a resposta linfonodal axilar não é necessária para a escolha do tratamento adjuvante; no grupo de pacientes que

tiveram alguma resposta axilar após a quimioterapia prévia, o AD foi contraindicado quando a SNB foi positiva além de protelar o início da quimioterapia por terem sido as pacientes submetidas a dois procedimentos cirúrgicos (8).

Assim como o SENTINA, o estudo multicêntrico prospectivo ACOSOG Z1071, que teve como objetivo principal determinar a taxa de falso-negativo da SNB em pacientes com doença linfonodal clinicamente positiva e que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante, demonstrou uma FNR de 12,6% entre as mulheres com câncer de mama cN1 que receberam quimioterapia neoadjuvante que tiveram dois ou mais SN examinados, o que excedeu o limite pré-especificado de 10%. Este limite foi considerado aceitável com base em estudos da SNB que demonstraram FNR de 10% a 12% após NAT em pacientes com doença cN0. As taxas de detecção de pelo menos um SN foram de 92,9% nas 651 pacientes com doença cN1 e 89,5% nas 38 pacientes com doença cN2. O estudo analisou pacientes com status axilar cN0 e cN1/2 e um critério de elegibilidade interessante foi a necessidade de identificar dois ou mais linfonodos sentinela durante o procedimento cirúrgico (19).

Os autores do ACOSOG Z1071 pré-especificaram uma FNR aceitável de até 10%, baseados na metanálise de Xing *et al.* que demonstrou taxa de falso-negativo entre 10% e 12% em casos de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que inicialmente não tinham envolvimento clínico linfonodal (21). Outra crítica ao estudo de Boughey *et al.* foi que o significado clínico das altas taxas de falso-negativos foi duvidoso, uma vez que na análise destas taxas não foi considerado o percentual de resposta patológica completa na mama. Além disso, mesmo que o falso-negativo seja maior que 10%, isso não iria corresponder a uma alta taxa de doença axilar evidente (21). Apesar dos resultados do ACOSOG Z1071, a SNB após quimioterapia neoadjuvante pode ser indicada em pacientes

inicialmente cN1/2, uma vez que em pelo menos um terço dos casos a axila pode se tornar negativa e o AD evitado (1, 13, 17, 18).

Em 2015 a acurácia da SNB em pacientes cN+ foi avaliada em uma revisão sistemática da literatura com 8 diferentes estudos que incluíam pacientes cN+ prévio a terapia neoadjuvante. Os autores encontraram taxas de identificação do SN e de FNR de 92,3% e 15,1%, respectivamente (5). Em uma recente metanálise de Simons *et al.*, foram analisadas 2217 pacientes e da mesma forma, foram demonstradas taxas de identificação do SN e de FNR de 89% e 17%, respectivamente (42).

Com o objetivo de diminuir ainda mais as FNR e a confiabilidade do estadiamento axilar em pacientes com linfonodos clinicamente positivos previamente a quimioterapia neoadjuvante, foi introduzido o esvaziamento axilar dirigido (TAD), definido como a combinação de biópsia linfonodal direcionada [marcação do(s) linfonodo(s) positivo(s) anteriormente ao início da NAT, seguido da remoção cirúrgica dos linfonodos marcados após o término da NAT e SNB]. Os métodos de localização incluem a colocação de cliques de titânio, sementes radioativas ou magnéticas ou partículas de carbono, que geralmente são inseridas ou injetadas no linfonodo positivo comprovado por biópsia anteriormente ao início da terapia (13, 15). O método demonstrou vantagens e desvantagens. As sementes radioativas, por exemplo, não podem ser utilizadas em todos os países devido a regulamentos de irradiação, e quanto aos cliques, esses podem migrar e com isso podem não ser detectados após a terapia. Em alguns centros vem sendo aplicado um segundo método de localização, como a inserção de um fio guiado por ultrassom, que tem melhorado as FNR. As consequências oncológicas dos diferentes métodos de estadiamento axilar (biópsia SN versus biópsia guiada), no entanto, ainda não são claras (13, 15).

Mittendorf *et al.* (2014), em seu estudo, empregaram o método de colocação de um clip metálico no cN+ previamente à quimioterapia. Após o término do NAT o SN demarcado com o clip era localizado através de um fio ou semente radioativa, o qual era posteriormente removido durante a SNB, assim como todos os demais linfonodos sentinela identificados. Os autores sugeriram que este procedimento poderia contribuir para reduzir as FNR, resultado que também foi demonstrado por outros autores (13-15, 35). A [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) é um método que vem sendo analisado no âmbito da neoadjuvância. O estudo italiano conduzido por Gilardi *et al.* avaliou se o ¹⁸F-FDG-PET poderia facilitar a seleção de pacientes com câncer de mama que deveriam ou não ser submetidas a SNB após terapia neoadjuvante (43). A alta especificidade do exame FDG-PET para axila positiva, sugeriu que este grupo de pacientes, deveriam ser submetidas ao AD. Entretanto a baixa sensibilidade na detecção de metástases em linfonodos axilares torna a SNB obrigatória em casos de axila negativa ao exame.

Os estudos apresentados sugerem que a SNB pode ser viável em pacientes cN1/2 com status axilar cN0 após o tratamento neoadjuvante. Nos próximos anos, no entanto, serão publicados os resultados de vários testes de validação como o RISAS Trial (holandês) que avalia a combinação de localização radioativa com sementes de iodo e SNB em pacientes com linfonodos positivos que recebem NAT (44); SENTA Trial (grupo alemão) (45) e o Estudo GANEA (francês) que avalia a colocação de cliques e a marcação de carbono considerando o TAD (46), além do papel da RT no contexto de doença residual axilar após NAT(25, 26) .

3.2 Papel da radioterapia axilar no contexto da NAT

A administração de radioterapia locorregional adjuvante (RT) após NAT, seja na parede torácica após mastectomia ou na mama após cirurgia conservadora, geralmente é baseada no estágio clínico inicial e no estadió patológico final (47). No entanto, a necessidade de RT em pacientes com status axilar cN1/2 que negativou (cN0) após terapia ainda vem sendo discutida, incluindo especialmente os casos com pCR (48).

Além disso, a extensão da RT não está clara. Os estudos ainda não confirmam se deve compreender o nível axilar I quando apenas o SNB é realizado. A falta de evidências gerou abordagens de RT heterogêneas que são espelhadas nos recentes ensaios neoadjuvantes B-40/B-41 do National Surgical Adju-Vant Breast and Bowel Project (NSABP) (49, 50), onde a RT para as regiões nodais foi deixada a critério do médico.

A decisão sobre o tipo de RT, é muitas vezes sugerida pelos médicos radiologistas especialistas em oncologia que tratam individualmente alguns casos e, em grande parte das situações, a influência dos ensaios clínicos de câncer de mama no cenário neoadjuvante como o NSABP B-18 e B-27 (32, 51) que não permitem a RT após mastectomia ou RT locorregional após quadrantectomia, desempenha um papel importante na manutenção de uma abordagem divisionista. Além disso, existem algumas preocupações em relação à extrapolação do benefício da RT no contexto da terapia adjuvante(52).

A ausência de fortes evidências contribui para algum grau de incerteza na prescrição da RT após NAT. Em 2008, o *National Cancer Institute* afirmou que a radioterapia pós-mastectomia (PMRT) deve ser considerada para o estágio clínico III e linfonodos residuais

positivos (47). No entanto, uma pesquisa em 2013 revelou atitudes heterogêneas em relação à RT, especialmente para câncer de mama em estágio clínico I e II (53).

Certamente a RT vem sendo estudada como uma alternativa à AD principalmente no grupo de pacientes submetidas à NAT, com axila clinicamente positiva (cN1/2) que negativam (cN0) após a terapia.

4. HIPÓTESES

4.1 Hipótese nula:

A SNB não é viável em pacientes cN1/2 que se tornam cN0 após TN. O estadiamento axilar não interfere no prognóstico, recidiva axilar, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

4.2 Hipótese alternativa:

A SNB é viável em pacientes cN1/N2 que se tornam cN0 após NAT. O estadiamento axilar interfere no prognóstico e influencia as taxas de sobrevida livre de doença, recidiva axilar e sobrevida global.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal:

- Verificar a presença de recidiva axilar em mulheres com axila clinicamente positiva (cN+) prévio a NAT e que foram submetidas à SNB.

5.2 Objetivos secundários:

- Avaliar o fator prognóstico do SNB (estadiamento axilar) e desfechos de sobrevida em pacientes com câncer de mama submetidas a NAT e posterior tratamento cirúrgico.
- Identificar a viabilidade da SNB no grupo de mulheres com axila clinicamente positiva (cN+) prévio a NAT e que foram submetidas à SNB.
- Avaliar a resposta patológica mamária e axilar posterior a NAT no grupo de pacientes submetidas a cirurgia mamária e axilar.

6. MÉTODOS

6.1 Delineamento

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo seguindo a diretriz *Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

A análise inicial, aprovada pelo Comitê científico do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) de Milão, teve como base o banco de dados de 688 pacientes da instituição, selecionadas no período de 2000-2015, que tiveram diagnóstico de câncer de mama e foram submetidas a tratamento neoadjuvante prévio ao tratamento cirúrgico.

6.2 Critérios de inclusão

As participantes apresentavam doença clínica mamária estágio 1-3 (cT1-3) sem doença axilar (cN0) ou com doença axilar (cN+), que se tornaram ou permaneceram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e, que foram submetidas à SNB com pelo menos um linfonodo axilar encontrado. O estadiamento clínico foi classificado de acordo com o Sistema proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC). Neste sistema define-se como T (tumor), o N (situação ganglionar) e o M (metástases). As definições para a classificação do tumor primário são as mesmas para a classificação clínica e para a classificação patológica. Criam-se ainda os estágios agrupando o TNM. (Anexo 1)

A extensão do tumor foi avaliada com os exames de imagem como ultrassonografia (US), mamografia e ressonância magnética (RMN) na maioria dos casos. O status axilar foi avaliado através do exame clínico e US. Em casos de SN suspeito, a PAAF ou PET-CT foram realizados. O linfonodo comprovadamente positivo não foi marcado em nenhum dos casos.

6.3 Critérios de exclusão

Mulheres com diagnóstico de câncer de mama previamente submetidas ao estadiamento TNM que apresentavam doença metastática comprovada por exame clínico e por exames de imagem ou que apresentavam alguma contraindicação à quimioterapia neoadjuvante. Foram excluídas também todas as pacientes que apresentavam doença mamária clínica avançada (cT4).

6.4 População e amostra

Mulheres com diagnóstico de câncer de mama submetidas à tratamento neoadjuvante (quimioterapia ou hormonioterapia) prévio ao tratamento cirúrgico, atendidas no IEO–Milão.

A análise da amostra está baseada na revisão de 688 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama com doença clínica estágio 1-3 (cT1-3) que receberam quimioterapia ou terapia hormonal pré-operatória. O banco de dados foi atualizado e complementado, com o objetivo de avaliar recidivas e sobrevida em 5 e 10 anos após o diagnóstico. Estas pacientes foram divididas em 2 grupos: Grupo 1 – (n=466; 67,7%) mulheres portadoras de câncer de mama, sem doença axilar (cN0), que permaneceram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e que foram submetidas à SNB com a identificação de pelo menos um linfonodo axilar, independente do método de TAD e; Grupo 2 – (n=222; 32,3%) mulheres portadoras de câncer de mama com doença axilar (cN+), que se tornaram cN0 no final do tratamento neoadjuvante e que foram submetidas à SNB com a identificação de pelo menos um linfonodo axilar, independente do método de TAD. O esvaziamento axilar não foi realizado quando o anatomopatológico transoperatório do linfonodo sentinela era negativo para metástases. A SNB foi executada empregando a técnica padrão com colóide marcado com tecnécio.

6.4.1 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados

A identificação das pacientes submetidas a NAT previamente ao tratamento cirúrgico da mama e axila, no período de 2000-2015, se deu através do banco de dados do IEO-Milão e a coleta de todas informações necessárias foi realizada a partir dos prontuários eletrônicos das pacientes selecionadas. Apendice1

Após a coleta de dados inicial, nas situações em que a paciente não apresentava consulta recente, ou seja nos últimos 6 meses, foi realizado contato com aquelas que se enquadravam no perfil de elegibilidade da pesquisa para a aplicação de questionário que incluía a presença ou não de recidivas, complicações da doença e o estado atual da saúde da paciente.

6.5 Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra

As características clínicas e patológicas da amostra foram relatadas por meio de estatística descritiva: frequências absolutas e percentuais para variáveis categóricas; mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados categóricos.

Os desfechos avaliados foram a sobrevida global (OS), sobrevida livre de doença à distância (DDFS), recidiva local (LR), recidiva axilar (AR) e metástases à distância. A OS foi definida como o tempo livre de doença desde a cirurgia até a morte (por qualquer causa). A DDFS foi definida como o tempo livre de doença desde a cirurgia até a recorrência distante ou morte (por qualquer causa). A incidência cumulativa de RA, RL e metástases à distância foram definidas como o tempo desde a cirurgia até a data da recorrência.

A DDFS e a OS foram estimadas com o método Kaplan-Meier e a classificação de Log rank foi utilizada para avaliar as diferenças entre os grupos. A incidência cumulativa de

eventos locais, axilares e distantes foi estimada de acordo com os métodos descritos por Kalbfleisch e Prentice (54) levando em consideração as causas concorrentes de recorrência. O teste de Gray foi utilizado para avaliar as diferenças entre os grupos (55).

Modelos de Cox foram empregados para avaliar a influência das características dos pacientes e dos tumores na sobrevida livre de doença à distância. Apenas os fatores significativamente associados ao desfecho na análise univariável foram incluídos nos modelos multivariados. As análises univariadas e multivariadas foram realizadas em todos os pacientes e separadamente para os pacientes cN0 e cN1/2 antes da terapia neoadjuvante. Em todas as análises, o nível de significância utilizado foi estabelecido em 5%, com intervalo de confiança de 95%.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) versão 11.63, baseado no estudo de Galimberti *et al.* (2016) ANEXO 2. Considerando a proporção das participantes iniciais do estudo original (2010) que permaneceram cN0 (n=249, 63%) e cN1/2 que se tornaram cN0 (n=147, 37%) após tratamento neoadjuvante, com um poder amostral de 90%, uma diferença aceitável de significância de 5% e uma estimativa de perda de *follow-up* de 20%, o tamanho amostral final necessário foi de 223 mulheres (140 no grupo cN0 após tratamento neoadjuvante e 83 no grupo inicialmente cN1/2 que se tornaram cN0 após tratamento neoadjuvante).

Todas as análises foram realizadas com software SAS v. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

6.6 Variáveis estudadas

Terapia neoadjuvante: as mulheres foram analisadas conforme a TN proposta no IEO-Milão, sendo que o regime quimioterápico esteve associado as características de estadiamento e do tumor. Para tumores com expressão de receptores hormonais, a hormonioterapia neoadjuvante foi associada. Já na doença que super expressou a proteína HER2, o Trastuzumabe (anticorpo monoclonal utilizado no tratamento oncológico do câncer

de mama avançado, cujo nome comercial é Herceptin) foi empregado como aliado à neoadjuvância.

Tratamento local e sistêmico: as mulheres participantes do estudo foram submetidas ao tratamento cirúrgico (mamário e axilar) realizado entre 4 e 5 semanas após o final do tratamento neoadjuvante e aquelas submetidas à cirurgia conservadora da mama foram encaminhadas à radioterapia complementar. Nos casos de doença triplo negativo residual ou doença HER2+ foi proposto terapia medicamentosa adjuvante que incluiu Trastuzumabe por um ano associado ou não a quimioterapia metronômica, conforme protocolos do IEO no período compreendido da pesquisa. A SNB pós NAT foi realizada pela técnica padrão-ouro com injeção tecnécio e subsequente linfocintilografia no dia anterior à cirurgia. Um marcador cutâneo indicava a localização do linfonodo marcado. No intraoperatório os linfonodos sentinela foram detectados utilizando um aparelho portátil composto de sonda de detecção e sistema de registro digital da radiação gama (PROBE) e, a seguir os linfonodos identificados eram removidos e examinados no intraoperatório. Se linfonodo positivo para doença metastática, a participante era submetida ao EA.

A revisão dos prontuários permitiu identificar outras variáveis como:

- Subtipos tumorais tais como luminal A, Luminal B, HER2, Triplo-negativo;
- Características patológicas tumorais pré e pós-operatórias tais como características do receptor de estrogênio, receptor de progesterona e Ki67;
- Tipos de procedimentos cirúrgicos tais como quadrantectomia e mastectomia;
- Status menopausal conforme Straw+10 (Harlow *et al*, 2012);
- Grau tumoral – graus 1, 2 ou 3.

7. RESULTADOS PRELIMINARES

Os resultados preliminares foram discutidos no artigo *Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer : Five –year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment EJSO 2016.* Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. *Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol. 2016;42(3):361-8.*

8. REFERÊNCIAS

1. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95.
2. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The Landmark Series: Axillary Management in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019.
3. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2241-8.
4. Pilewskie M, Zabor EC, Mamtani A, Barrio AV, Stempel M, Morrow M. The Optimal Treatment Plan to Avoid Axillary Lymph Node Dissection in Early-Stage Breast Cancer Patients Differs by Surgical Strategy and Tumor Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3527-33.
5. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1278-87.
6. Galimberti V, Corso G, Monti S, Pagani G. Overexploring and overtreating the axilla. *Breast*. 2017;31:290-4.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant

chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-18.

9. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1266-72.

10. Network. NCC. Breast Cancer (Version 4.2020) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1674.

12. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-57.

13. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.

14. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263(4):802-7.

15. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant

systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-82.

16. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-52.

17. Gill G. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):266-75.

18. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.

19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-61.

20. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-64.

21. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93(5):539-46.

22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2011;305(6):569-75.

23. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. 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(4):297-305.

24. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. 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(12):1303-10.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975> -NSABP-B51 [updated july 2020.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094> Alliance for Clinical Trials in Oncology
27. Mamounas ET. Optimal Management of the Axilla: A Look at the Evidence. *Adv Surg.* 2016;50(1):29-40.
28. Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, de Boniface J. Long-term breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):359-69.
29. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309-30.
30. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-9.
31. Sackey H, Magnuson A, Sandelin K, Liljegren G, Bergkvist L, Fulep Z, et al. Arm lymphoedema after axillary surgery in women with invasive breast cancer. *Br J Surg.* 2014;101(4):390-7.
32. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical

Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2694-702.

33. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3177-84.

34. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):103-10.

35. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W, Krishnamurthy S, Shaitelman S, Chavez-MacGregor M, et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial Data in Clinical Practice: Is There a Way Forward for Sentinel Lymph Node Dissection in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy? *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(8):2468-73.

36. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K, Kitagawa Y. Correlation Between Clinical Nodal Status and Sentinel Lymph Node Biopsy False Negative Rate After Neoadjuvant Chemotherapy. *World Journal of Surgery*. 2012;36(12):2847-52.

37. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J, Jr., Boughey JC. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020.

38. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(3):361-8.

39. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection

in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.

40. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(10):2946.

41. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(8):688-94.

42. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(3):432-42.

43. Gilardi L, De Cicco C, Colleoni M, Cardillo A, Montagna E, Dellapasqua S, et al. Investigation of 18F-FDG PET in the selection of patients with breast cancer as candidates for sentinel node biopsy after neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):1834-41.

44. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):399-402.

45. SenTa registry trial <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102307> [

46. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is

accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343-52.

47. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):791-7.

48. Bartsch R, Bergen E. ASCO 2017: highlights in breast cancer. *Memo.* 2017;10(4):228-32.

49. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Liu Q, Robidoux A, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1037-48.

50. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-92.

51. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-6.

52. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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(9804):1707-16.

53. Beriwal S, Shinde A, Rajagopalan MS, Kannan N, Heron DE, Deutsch M. Recommendations for post-mastectomy radiation therapy after neo-adjuvant

- chemotherapy: an International Survey of Radiation Oncologists. *Breast J.* 2013;19(6):683-4.
54. Kalbfleisch JD PR. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* Hoboken, NJ: Wiley & Sons Ltd 1980.
55. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988.16:1141–1154.
56. Gentilini O, Botteri E, Dadda P, Sangalli C, Boccardo C, Peradze N, et al. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):685-9.
57. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:27.
58. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.
59. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):335-43.
60. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SM, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018;267(5):946-51.
61. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04101851>- EUBREAST-01 [
62. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240472> Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer : Omission of Axillary Clearance After Macrometastases. SeNoMac TRial [
63. Boersma LJ, Verloop J, Voogd AC, Elkhuizen PHM, Houben R, van Leeuwen AE, et al. Radiotherapy after primary CHEMotherapy (RAPCHEM): Practice variation in a Dutch registration study (BOOG 2010-03). *Radiother Oncol.* 2020;145:201-8.

9. ARTIGO CIENTIFICO PUBLICADO

Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up.

Sabrina Kahler-Ribeiro-Fontana ^{a, g, *}, Eleonora Pagan ^b, Francesca Magnoni ^a, Elisa Vicini ^a, Consuelo Morigi ^a, Giovanni Corso ^{a, h}, Mattia Intra ^a, Fiorella Canegallo ^a, Silvia Ratini ^a, Maria Cristina Leonardi ^c, Eliana La Rocca ^{c, i}, Vincenzo Bagnardi ^b, Emilia Montagna ^d, Marco Colleoni ^d, Giuseppe Viale ^{e, h}, Luca Bottiglieri ^e, Chiara Maria Grana ^f, Jorge Villanova Biasuz ^g, Paolo Veronesi ^{a, h}, Viviana Galimberti ^a

^a Division of Breast Cancer Surgery, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy

^b Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy

^c Division of Radiotherapy, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy

^d Division of Division of Medical Senology, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy

^e Department of Pathology, IEO, European Institute of Oncology, Milan, IRCCS, Italy

^f Division of Nuclear Medicine, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy

^g Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^h Faculty of Medicine, University of Milan, Italy ⁱ Department of Oncology and Hemato-oncology, University of Milan, Italy.

European Journal of Surgical Oncology (EJSO)

Editor-in-Chief: Riccardo A. Audisio, MD, PhD

Cite score: 5.8 / Impact Factor: 3.959

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

10.1 Considerações finais

Nas últimas décadas, a biópsia do linfonodo sentinela foi estabelecida como padrão de técnica cirúrgica axilar oferecida a pacientes com diagnóstico de câncer de mama e linfonodos clinicamente negativos previamente à NAT. Entretanto, em pacientes cN+ a SNB ainda é um tema controverso que não apresenta dados suficientes na literatura que comprovem sua indicação, principalmente devido as altas taxas de falso-negativos.

Na atualidade ainda não está consolidado se a FNR associada a SNB pós NAT significa ou não recidiva axilar. Sabemos que as técnicas de individualização do linfonodo ou até mesmo o uso de duplo marcador no momento da biópsia podem colaborar para diminuição das FNR (15). Contudo, são técnicas que estão sendo adaptadas e a resposta patológica completa mamaria ainda é considerada o principal fator prognóstico no grupo de pacientes que apresentam linfonodo comprometido prévio à terapia neoadjuvante.

O diferencial deste estudo é que, com o uso somente do radiofármaco para a marcação do SN e sem uso TAD, o percentual de FNR não esteve relacionado a piores desfechos. Desta forma podemos considerar factível a SNB após terapia neoadjuvante em pacientes cN+ que se tornaram cN0. Sabemos que o estadiamento axilar mantém a expectativa de bom prognóstico e, como já demonstrado na literatura, a remoção dos linfonodos axilares em pacientes com câncer de mama pode não trazer benefício na sobrevivência e nem influenciar o controle local da doença (56) .

Em relação à RT, as pacientes incluídas na presente série foram tratadas de forma diferenciada independentemente do estágio clínico e patológico, fragmentando a população do estudo em pequenos subgrupos o que impossibilitou qualquer estatística relevante sobre o papel da RT no loco-regional. Esta série cobre um longo período de tempo, de 2000 a

2015, durante o qual as indicações para RT no IEO-Milão mudaram consideravelmente. Na primeira parte da série atual, foi adotada uma abordagem mais conservadora. Além disso o baixo índice de RT pós mastectomia pode ser explicado pelo percentual elevado de casos cN1 que correspondem a cerca de 90% da nossa amostra.

O que se destacou na série atual foi a baixa taxa de recidiva axilar, independentemente do quadro clínico nodal. Curiosamente, as recidivas axilares ocorreram em pacientes sem AD e a maioria dos casos que recidivaram (n=9/11) não tinham sido submetidas a RT nodal. Neste grupo sem AD, a mediana de SN removidos foi de 1, em comparação com a mediana de 2 de toda a população do estudo. Esse achado alimenta o debate sobre o número ideal de linfonodos sentinela para representar o estado da axila e pode sugerir a necessidade de RT adicional quando apenas um SN é retirado após a terapia neoadjuvante.

Portanto, se mesmo após a terapia neoadjuvante tivermos doença residual, o tratamento adjuvante, incluindo a radioterapia axilar, ainda é a opção para melhorar a sobrevida em pacientes HER2 positivos e que foram submetidas a NAT (57, 58). As análises de subgrupo das coortes NSABP-B51/RTOG 1304 e ALLIANCE A011202 certamente contribuirão neste contexto (25, 26). Ainda permanece incerta a conduta cirúrgica nos casos de baixo volume de doença residual, como células tumorais isoladas (ypN0i+; <0,2mm) e doença micrometastática (ypN1mi; 0,2–2,0mm) após TN, porque existe a probabilidade de não se encontrar mais doença após o EA (59). Além disso, não temos evidências suficientes no contexto pós-NAT para traduzir os resultados da literatura referidos à doença residual em casos de pacientes submetidas a cirurgia primária.

10.2 Perspectivas

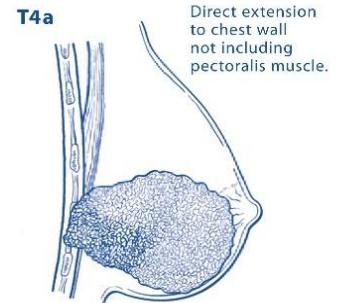
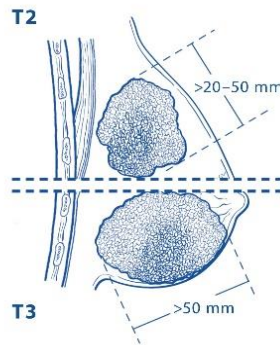
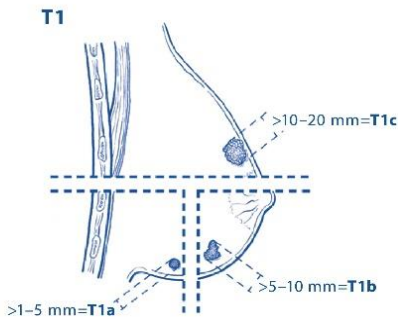
O estudo reitera que atualmente o tratamento cirúrgico mamário é caracterizado por procedimentos com a máxima eficácia e mínima morbidade. O SNB confirma a evolução da abordagem cirúrgica axilar e, provavelmente, em futuro próximo, o AD será reservado a casos selecionados, isto porque, além de estar relacionada a maiores custos e importantes complicações, como comorbidades frequentemente progressivas e irreversíveis que limitam a qualidade de vida das pacientes, ele não interfere nas taxas de recidiva local e consequentemente na sobrevida global destas mulheres. Estudos clínicos em andamento, propõe uma abordagem revolucionária em pacientes submetidas a NAT, o que pode diminuir ainda mais e talvez eliminar a necessidade de cirurgia, tanto na mama quanto na axila nos casos de pCR (60, 61).

Especificamente, no grupo de pacientes que não foi submetido ao EA, a adição de RT produziu uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de AR, independentemente do estado clínico linfonodal. Essas observações podem representar um bom argumento a favor da RT axilar, cujo papel como substituto do AD está atualmente sendo abordado no contexto de ensaios clínicos randomizados (25, 26) .

Por receio de toxicidade excessiva, muitos especialistas em radioterapia oncológica estão evitando a irradiação direta do nível 1, cuja cobertura é alcançada com a contribuição da dose dos campos tangenciais e da fossa infra/supraclavicular. Esta abordagem é recomendada pelo estudo Senomac (NCT02240472), estudo multicêntrico em andamento no Instituto Europeu de Oncologia, que visa investigar o papel do SN como o único substituto da AD (62). Por outro lado, outros estudos em andamento (ALLIANCE A011202 /NCT01901094, NSABP B-51 / RTOG 1304 NCT01872975, RAPCHEM NCT01279304,) estão analisando o papel da RT loco-regional como alternativa ao AD além da inclusão do nível I nos campos de radiação (25, 26, 63).

ANEXO 1

American Joint Committee on Cancer
Breast Cancer Staging
 7th EDITION



Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ
 - Tis (DCIS)** Ductal carcinoma in situ
 - Tis (LCIS)** Lobular carcinoma in situ
- Tis (Paget's)** Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted

- T1** Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
- T1mi** Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
- T1a** Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension
- T1b** Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
- T1c** Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
- T2** Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
- T3** Tumor > 50 mm in greatest dimension

- T4** Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)
 Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4
- T4a** Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
- T4b** Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
- T4c** Both T4a and T4b
- T4d** Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

Distant Metastases (M)

- M0** No clinical or radiographic evidence of distant metastases
- cM0(i+)** No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
- M1** Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Notes

- * T1 includes T1mi.
- ** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.
- M0 includes M0(i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 should be clinical.
- If a patient presents with M1 prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Postneoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yp" prefix. Of note, no stage group is assigned if there is a complete pathologic response (CR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging 7th EDITION

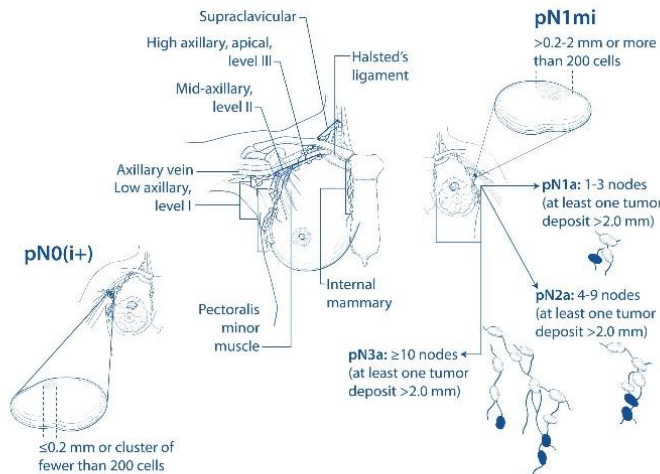
Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed)
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
- N2** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
- N2a** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
- N2b** Metastases only in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
- N3** Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
- N3a** Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
- N3b** Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
- N3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Notes

* "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, for example, cN3a(f). Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, for example, cN1. Information regarding the confirmation of the nodal status will be designated in site-specific factors as clinical, fine needle aspiration, core biopsy, or sentinel lymph node biopsy. Pathologic classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathologic T assignment.



PATHOLOGIC (PN)*

- pNX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed, or not removed for pathologic study)
- pN0** No regional lymph node metastasis identified histologically
Note: Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross-section. ITCs may be detected by routine histology or by immunohistochemical (IHC) methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.
- pN0(i-)** No regional lymph node metastases histologically, negative IHC
- pN0(i+)** Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
- pN0(mol-)** No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
- pN0(mol+)** Positive molecular findings (RT-PCR)**; but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
- pN1** Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN1mi** Micrometastases (greater than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)
- pN1a** Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
- pN1b** Metastases in internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN1c** Metastases in 1-3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN2** Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN2a** Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
- pN2b** Metastases in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN3** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
- pN3a** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
- pN3b** Metastases in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Notes

- * Classification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph node biopsy. Classification based solely on sentinel lymph node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for "sentinel node," for example, pN0(sn).
- ** RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.
- *** "Not clinically detected" is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.
- **** "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



ANEXO 2

Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up.

Sabrina Kahler-Ribeiro-Fontana^{1,7}, Eleonora Pagan², Francesca Magnoni¹, Elisa Vicini¹, Consuelo Morigi¹, Giovanni Corso^{1,8}, Mattia Intra¹, Fiorella Canegallo¹, Silvia Ratini¹, Maria Cristina Leonardi³, Eliana La Rocca^{3,9}, Vincenzo Bagnardi², Emilia Montagna⁴, Marco Colleoni⁴, Giuseppe Viale^{5,8}, Luca Bottiglieri⁵, Chiara Maria Grana⁶, Jorge Villanova Biasuz⁷, Paolo Veronesi^{1,8} and Viviana Galimberti¹.

1. Division of Breast Cancer Surgery, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy
2. Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy
3. Division of Radiotherapy, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy
4. Division of Division of Medical Senology, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy
5. Department of Pathology, IEO, European Institute of Oncology, Milan, IRCCS, Italy.
6. Division of Nuclear Medicine, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy

7. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil
8. Faculty of Medicine, University of Milan, Italy
9. Department of Oncology and Hemato-oncology, University of Milan, Italy

Corresponding author:

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana, MD

European Institute of Oncology

Via Ripamonti 435, 20141 Milano, Italy

Email: sabrina.fontana@ieo.it

Phone: +39 0294372120

Key-words: Breast cancer; Neoadjuvant treatment; Sentinel node biopsy; Axillary dissection; Axillary recurrence

Abstract

Introduction

In patients with positive lymph nodes (cN+) prior to neoadjuvant treatment (NAT), which convert to a clinically negative axilla (cN0) after treatment, the use of sentinel node biopsy (SNB) is still debatable, since the false-negative rate (FNR) is significantly high (12.6-14.2%). The objective of this retrospective mono-institutional study, with a long follow-up, aimed to evaluate the outcome in patients undergoing NAT who remained or converted to cN0 and received SNB independent of target axillary dissection (TAD) or the removal of at least 3 sentinel nodes (SNs).

Methods

This study analyzed 688 consecutive cT1-3, cN0/1/2 patients, operated at the European Institute of Oncology, Milan, from 2000 to 2015 who became or remained cN0 after NAT and underwent SNB with a least one SN found. Axillary dissection (AD) was not performed if the SN was negative. Nodal radiotherapy (RT) was not mandatory.

Results

Axillary failure occurred in 1.8% of the initially cN1/2 patients and in 1.5% of the initially cN0 patients. After a median follow-up of 9.2 years (IQR 5.3-12.3), the 5- and 10-year overall survival (OS) were 91.3% (95% CI, 88.8-93.2) and 81.0% (95% CI, 77.2-84.2) in the whole cohort, 92.0% (95% CI, 89.0-94.2) and 81.5% (95% CI, 76.9-85.2) in those initially cN0, 89.8% (95% CI, 85.0-93.2) and 80.1% (95% CI, 72.8-85.7) in those initially cN1/2.

Conclusion

The 10-year follow-up confirmed our preliminary data that the use of standard SNB is acceptable in cN1/2 patients who become cN0 after NAT and will not translate into a worse outcome.

Introduction

The increased use of neoadjuvant therapy (NAT) has made it possible to reduce the extent of both breast and axillary lymph nodes surgery (1, 2). While assessment of tumour response in the breast is widely standardized with breast conservative surgery (BCS) (3) the use of sentinel node biopsy (SNB) remains debatable in the axillary surgery setting. It was highly controversial whether it should be performed in candidates for NAT, as the primary chemotherapy could potentially modify lymphatic drainage patterns (4, 5).

Nowadays SNB after NAT in patients with negative lymph nodes (cN0) prior to NAT is the standard treatment for axilla staging in light of studies demonstrating high SNB identification rates and false negative rates (FNR) around 10% (6-8) comparable to the results of the NSABP B-32 trial (9). In accordance with these studies, the NCCN 2020 guidelines suggest that for women with breast cancer (BC) with no evidence of axillary metastasis before treatment, SNB following NAT is considered acceptable because the FNR is similar to those found in patients who underwent SNB prior to chemotherapy (10). NAT is becoming increasingly widespread, especially in cases with axillary involvement (1, 7, 8).

Similar studies demonstrated that in at least 1/3 of the pre-treated cases, the axilla converts to node-negative; others suggested that a pathologic complete response (pCR) rate can be seen in the axilla in 12-65% of patients, depending on tumour subtype (11, 12).

The prospective Z1071 trial (13), which enrolled patients with cN+ disease scheduled for NAT, found that in those with cN+ who became cN0 the FNR was 12.6%. The same issue was explored in the prospective multicentric four-arm SENTINA trial published in 2013 (4). In the arm C, the group cN1 who converted into cN0 after NAT and received SNB, the FNR was 14.2%. These trials evaluating SNB after NAT discussed FNR but did not consider prognosis.

In 2015, the accuracy of SNB in cN+ patients was evaluated in a systematic review that included 8 different studies with pathologically proven cN+ patients: authors reported an overall FNR of 15.1% and showed a pooled identification rate (IR) of 92.3% (12). The recent meta-analysis by Simons J.M. et al. analyzed 2217 patients and demonstrated an IR and FNR respectively of 89% and 17% (14). In addition, these studies demonstrated that the FNR was low when 3 or more SNs were found and in cases where targeted axillary dissection (TAD) was inserted. Overall FNR was 8% with removal of at least 3 SLNs and 22% with removal of <3 SLN(s).

According to these results, the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (15) expert panel and several guidelines (10) established that for a cN+ axillary node patient who downstaged the cN0 status following NAT, SNB is acceptable providing that three or more sentinel nodes were negative using dual trace. To lower the FNR, TAD has been proposed in addition to two tracers. This method includes the placement of titanium clips, radioactive seeds, carbon particles or magnetic seeds and has been implemented in a number of international guidelines (14, 16-18).

However, we believe that all this effort to reduce the FNR does not have clinical prognostic significance as has been demonstrated in the literature in different randomized trials with long term follow-up (19-21), where axillary failure rates in the SNB arms were less than 2% with no statistically significant differences in overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). In fact, we have already demonstrated that the oncological impact of FNR in the neoadjuvant setting does not affect OS and DFS rates in cN1/2 patients undergoing NAT who remain or convert to ypN0 (22).

The aim of this large retrospective mono-institutional study, with a long follow-up, is to evaluate the rate of axillary recurrence (AR), distant disease-free survival (DDFS) and

OS in patients undergoing NAT who initially presented with cN0 or cN1/2 and remained or converted to ypN0 and received SNB, independent of TAD or the removal of at least 3 SNs.

Material and methods

Data were collected retrospectively from the database of the European Institute of Oncology (IEO). This study analyzed 688 consecutive cT1-3, cN0/1/2 patients, from 2000 to 2015 with primary BC, aged over 18 years scheduled for NAT and succeeding surgery. The exclusion criteria were: patients with clinical evidence of distant metastases, with previous or concomitant malignancy, cT4 breast cancer and medical contraindication for NAT. Written informed consent was given, including pathology material consent. Use of anonymized data was approved by the Institute's Review Board.

Before NAT

All women underwent core biopsy for complete histopathological assessment. Tumour extension was evaluated with ultrasound (US) + mammography and magnetic resonance (MRI) in most cases. Axillary status was evaluated by clinical examination and US (mandatory). In cases of suspicious lymph node (LN), either fine needle aspiration (FNAC) or positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) were performed to assess the presence of metastasis, based on Gilardi's study (23). Analyzing our population of patients with a clinically positive axilla, in 113 patients LN involvement was confirmed by FNAC and in 109 patients by PET-CT.

NAT treatment

NAT regimens were decided according to the biology of the tumour. Many patients entered ongoing clinical trials in our Institute.

After NAT

Clinical and imaging re-staging after NAT for response evaluation was mandatory. Those initially evaluated by PET were reexamined with the same imaging technique. The proven-positive LN was never tagged. In our protocol, surgery was performed within 30 days of the last NAT cycle and preoperative lymphoscintigraphy, using only our standard technique with ⁹⁹Tc labeled radiocolloid (24), was performed the day before or the day of surgery. Patients who became or remained cN0 after NAT underwent SNB and in all cases at least one sentinel node (SN) was found. Complete AD with the removal of three levels was performed only if the SN was positive. Intraoperatively the SNs were detected using a gamma probe and all SNs identified were removed and sent for complete intraoperative frozen section examination using our technique with hematoxylin and eosin, and immunohisto-chemical stain (IHC) only for suspicious cases (25).

The subsequent adjuvant systemic therapies were determined multidisciplinary. Patients with hormone responsive tumours received hormone therapy for at least 5 years; usually patients with HER2 positive disease received trastuzumab for one year, associated in some specific cases with chemotherapy.

Patients with triple negative (TN) tumors with residual disease or who had received suboptimal dose of neoadjuvant chemotherapy received adjuvant chemotherapy, many with metronomic therapy with CM (cyclophosphamide + methotrexate) following the IEO protocol of that period.

In addition to the breast or chest wall, adjuvant radiotherapy (RT) to the nodes, when performed, involved some part of the axillary level II, the whole axillary level III and IV. Axillary level I was never intentionally irradiated. Conventional fractionation was used in most cases, while 3-week hypofractionation has been employed since 2012.

The follow-up was retrieved from the inhouse database updated in December 2019. If patients did not return for follow-up for more than 6 months, they were contacted.

Statistical Analysis

Clinical and pathological characteristics of the study sample were reported using descriptive statistics: absolute frequencies and percentages for categorical variables, median and interquartile range (IQR), or min-max range, for continuous variables. Chi-square test was used to compare categorical data.

Endpoints evaluated were OS, DDFS, cumulative incidence of local recurrence (LR), axillary recurrence (AR) and distant metastasis (DM). OS was defined as the time from surgery until death (from any cause). DDFS was defined as the time from surgery until distant recurrence or death (from any cause) (26). Cumulative incidence of AR, LR and DM were defined as the time from surgery to a local, axillary or distant recurrence, respectively.

The OS and DDFS functions were estimated with the Kaplan-Meier method and the log-rank was used to assess differences between groups.

The cumulative incidence of local, axillary and distant events was estimated according to method described by Kalbfleisch and Prentice (27), taking into account the competing causes of recurrence, and the Gray's test was used to assess differences between groups (28).

Cox models were used to assess the influence of patients and tumour characteristics on DDFS and OS. Only factors significantly associated with the outcomes in the univariable analysis, or otherwise considered clinically relevant, were included in the multivariable models. Both univariable and multivariable analyses were performed on all patients, and separately for cN0 and cN1/2 patients prior NAT.

All analyses were performed with SAS software v. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). All reported p-values are two sided.

Results

The clinic-pathologic characteristics of patients, and treatments received according to cN status prior NAT, are detailed in Table 1. Overall, 688 patients were included in the study: 466 cN0 who remained cN0 after NAT and 222 cN1/2 who became cN0 after NAT (211 cN1 and 11 cN2). The median age was 47 years (IQR 40-55 years) in cN0 patients and 45 years (38-53 years) in cN1/2 patients. Most of the patients presented with clinical T2/T3 tumours (92.3%). The proportion of loco-regional RT (including nodal drainage) was specified in Table 1.

SN surgery

The median number of SNs removed with the use of radiolabelled colloid only was 2 in both arms. Less than 3 lymph nodes were removed in 77.7% and 74.3% of the cN0 and cN1/2 groups, respectively ($p=0.117$, Table 1). SN was negative in 65.5% of cN0 patients and in 55.4% of cN1/2 cases (Table 1, Figure 1 and 2).

Response to NAT

A pCR, defined as ypTx/is/0 and ypN0, was achieved in 23.0% of all cases. Unexpectedly more cN1/2 cases (30.2%) had a pCR compared to cN0 (19.5%) ($p=0.002$). Also in HER2 positive and TN patients we observed a greater number of pCR (53.8%) in those initially cN1/2 with respect to those initially cN0 (37.5%) (Supplementary Table 1).

cN0 arm

Patterns of events

AD was performed in 80.7% cases with positive SN (Figure 1). In the remaining cases AD was not performed (23 micrometastases and 8 ITC). After a median follow-up of 9.2 years (IQR 5.3-12.3), no AR was observed. Conversely, in the 305 cases with a negative SN, 7 cases (2.3%) had a AR after a median of 1.9 years from surgery (min-max 0.6-7.2 years). At the last follow-up visit, 3 out of 7 patients with AR were alive without evidence of disease (NED), 1 patient developed LR and following local treatment is NED, 2 patients developed DM and are alive with disease. One patient died 5 years after surgery with multiple metastases and 3 years from the appearance of AR.

cN1/2 arm

Patterns of events

Of the 222 patients who became cN0 post NAT, 123 women (55.4%) had a negative SN and only two patients (1.6%) developed AR after 3.6 and 5.5 years from surgery and were alive without disease at the last follow-up. Of the 99 patients (44.6%) with a positive SN, 90 (90.9%) underwent AD while 9 did not. Of these, 1 patient presented ITC and died 3.5 years after surgery, 7 patients had micrometastases and 1 patient had macrometastases. Two out of the 7 cases with micrometastases developed AR after 1 year and died after 1.2 and 2.3 years respectively. The only patient with macrometastases was a very old woman (87 years) who underwent quadrantectomy plus SNB and died 9.5 years after surgery (Figure 2).

In all cN1/2 cases AR occurred in only 4 patients (1.8%).

Patterns of OS and DDFS

The 5- and 10-year OS and DDFS in the whole cohort and relative to the initial nodal status are described in Table 2. No differences between cN0 and cN1/2 groups were observed in OS ($p=0.384$) and DDFS ($p=0.344$, Supplementary Figure 1).

Supplementary Figure 2 reported OS and DDFS according to cN status prior NAT and AD at surgery. Irrespective of cN status, patients undergoing AD had a worse outcome both in terms of OS and DDFS compared to patients without AD (log-rank test p-values comparing patients without AD vs patients with AD are <0.001 for both OS and DDFS).

Patients with an excellent tumour response to NAT (ypTx/is/0), had better DDFS compared to the ypT1/2/3 patients ($p=0.002$). The same pattern was observed both in the subgroup cN0 prior NAT and in the cN1/2 prior NAT (Supplementary Figure 3).

Univariable analysis on OS showed that factors associated with the outcome included subtype at biopsy, ypT and ypN at surgery (Supplementary Table 3). At multivariable analysis on OS (Table 4) also menopausal status and RT were considered clinically relevant. Important independent predictors of death were all other subtypes compared to luminal A subtype, ypT and ypN. Specifically, ypT2/3 patients had a double risk of death compared to ypT1 (OS-HR=2.07, 95% CI 1.32-3.24, $p=0.001$) and ypN+ had from 2 to 5 times higher risk of death compared to ypN0 (Table 4).

Univariable analysis on DDFS showed that factor associated with the outcome were menopausal status, subtype at biopsy, RT, ypT and ypN at surgery (Supplementary Table 2). At multivariable analysis on DDFS (Supplementary Table 4), menopausal status retained a statistical significance in the cN1/2 group (DDFS-HR=2.38, 95% CI 1.19-4.75, $p=0.014$), all other subtypes were at higher risk of distant events compared to luminal A subtype. RT and ypT were no longer statistically significant predictors of DDFS and ypN remained an important predictor both overall (DDFS-HR ypN2/3=3.25, 95% CI 1.85-5.72, $p<0.001$) and

in the cN0 group (DDFS-HR ypN2/3=4.62, 95% CI 2.17-9.84, $p<0.001$; Supplementary Table 4).

Patterns of axillary relapse

No differences in the cumulative incidence of loco-regional events (local, axillary and other regional, analyzed separately) were reported between cN0 and cN1/2 patients (Table 3 and Supplementary Figure 4). The 5-year cumulative incidence of AR was 1.4% in both groups while the 10-year cumulative incidence of AR was 1.7% in cN0 patients and 2.1% in cN1/2 patients ($p=0.759$). The 10-year cumulative incidence of distant events was slightly higher for cN1/2 patients (16.6%) compared to cN0 (13.1%), although this difference was not statistically significant ($p=0.148$).

Patterns of loco-regional relapse according to RT

In the entire study population, the 10-year cumulative incidence of loco-regional recurrences (LRR) was 10.7% (6.3% local and 4.4% regional [axillary + other regional], Table 3). In the subgroup without nodal irradiation (N=218 mastectomy without RT and N=373 quadrantectomy with breast RT), the 10-year cumulative incidence of LRR was 10.8% (6.4% local and 4.4% regional). The comparison between patients receiving nodal RT and patients without nodal RT did not show a difference in loco-regional control (10-year cumulative incidence of LRR for those with nodal RT: 7.7%; Gray test p -value=0.920; data not shown). Specifically in the mastectomy subgroup without RT, the 10-year loco-regional relapse rate was 11.6% (4.0% local and 7.6% regional).

Axillary relapse occurred only in patients with no AD (N=11): they had a median of 1 SN removed and 9 (81.8%) of them did not receive nodal RT (1 RT to breast only and 8 no RT at all).

Considering patients who were not given AD, RT was significantly associated with reduction of recurrences in the whole nodal basin (9.4% vs 2.3%, p-value=0.002, at 10 years, in the groups without RT and with RT, respectively; Supplementary Figure 5).

Discussion

It is known that SNB following NAT is acceptable in patients with cN0 at presentation, since FNRs are comparable to patients with breast cancer who undergo upfront surgery [5, 7]. SNB has been explored in different randomized prospective studies with clinically positive axilla in order to reduce AD that can lead to significant morbidity (4, 13, 29, 30) with current studies that confirm the low rate of LR and AR (31).

Although we haven't evaluated the FNR, our outcome data after a median follow-up of 9.2 years showed no difference in OS ($p=0.384$) and DDFS ($p=0.344$) between cN0 and cN1/2.

To date, the main controversy lies in the use of SNB in cN+ that downstaged to negative after NAT due to the high rate of FNRs. Undoubtedly FNR is an important measure of accuracy, however even in the context of a high FNR, overt axillary disease and poorer prognosis are not necessarily increased.

If the core issue is the high FNR then there are various published strategies to reduce it (16-18, 32) including tailored axillary surgery (TAS) by marking the positive node with a clip (33), or the removal of more than 3 lymph nodes using a dual tracer (11). However, it is not always feasible to remove 3 or more SNs, and there is currently no evidence to support random axillary node sampling instead of SNB.

This analysis confirms the excellent results of our previous study of 5 years of follow-up. Therefore, we want to stress the fact that, unlike the methodologies recommended to

reduce the FNR, we have not used any different procedure for SNB other than that used in our clinical practice for upfront surgery, not even TAD. Our technique guaranteed the removal of a median number of 2 SNs with the use of radiolabelled colloid.

It is evident that pCR, after NAT, is a strong predictor of outcome (34, 35). Notably, we found, after a long follow-up, HER2 positive and TN patients showed the highest rates of pCR, respectively 36.4% and 37.9% in patients cN0 and 56.8% and 51.2% in patients cN1/2, in accordance with the literature (11, 36). These new data confirm once again that for patients who had an excellent tumour response to NAT (ypT0/x/is), survival was significantly better in the SN-negative group, confirming the prognostic value of the axillary status.

So, NAT might decrease and perhaps eliminate, the need for surgery, both to the breast and axilla in patients who have a pCR. New trials are now investigating this revolutionary approach (37, 38).

However, if previously residual disease, after a full course of NAT, didn't change systemic management, adjuvant treatment, and possibly radiation therapy to the axilla, can improve survival in HER2 positive and TN (39-41) patients. Subgroup analyses of the NSABP-B51/RTOG 1304 and ALLIANCE A011202 cohorts may indicate whether regional RT is useful (42, 43).

Radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy is generally based on both clinical and pathologic stage (44). Nowadays, indications for RT after neoadjuvant therapy have become more

comprehensive, but many more subtle aspects of RT are being debated, including the need of RT in case of complete pathological response or unfavorable tumor biology (46). Moreover, it is not clear whether the extent of RT should comprise the axillary level I when only SNB is performed. Lack of evidence has generated heterogeneous RT approaches which still exist in clinical practice and are well represented in the current series, which covers a long period of time (2000-2015).

Radiotherapy decisions are made by the treating radiation oncologists (ROs) on an individual basis, however the NSABP B-18 and B-27 neoadjuvant breast cancer clinical trials (47), which did not allow RT after mastectomy or regional nodal RT after quadrantectomy, have influenced this study. In addition, there were some concerns regarding the extrapolation of the benefit of RT from the adjuvant to the neoadjuvant settings (48).

Interestingly, the overall 10-year cumulative incidence of LRR for patients who received RT to the breast only or no RT at all after mastectomy was 10.8% compared to 11.1% observed in the NSABP trials B-18 and B-27 (47). The pattern of loco-regional relapse site was slightly different, with lower local and higher nodal recurrence rates of the current study compared to NSABP population (local 6.4% vs. 8.4% and regional 4.4% vs 2.7%, respectively). This is consistent with the non-interventional approach of the axilla in case of negative sentinel node.

Interestingly the AR rate was low in this study, irrespective of clinical nodal status and occurred mainly in patients without AD and without nodal RT (9/11). In addition, in the whole group without AD, the addition of RT yielded a statistically significant decrease of relapse in

the regional lymphatic drainage. This argues in favor of axillary RT, as a replacement for AD and is currently being addressed in randomized clinical trials.

In the group of axillary-relapsed patients the median SN removed was 1, compared to the median of 2 SN in the entire study population, fuelling the debate about the ideal number of sentinel nodes and the need of additional RT when just one SN is retrieved after neoadjuvant therapy. Moreover, the two patients who relapsed in the axilla after nodal irradiation represent a matter of reflection on the optimal extent of RT field in the surgical conservative management of the axilla. The inclusion of axillary level I is controversial, due to concerns of excessive toxicity, and it is currently being investigated in dedicated studies including NSABP B-51/RTOG 1304 / NCT01872975, ALLIANCE A011202 / NCT01901094, RAPCHEM / NCT01279304 and Senomac trial / NCT02240472 (42, 43, 49, 50).

Low-volume SN disease as isolated tumour cells (ypN0i+, <0.2 mm) and micrometastatic disease (ypN1mi, 0.2–2.0 mm) after NAT remains unclear and actually an indication for AD when detected intraoperatively or in permanent section (51) because the probability of finding additional positive non-SNs at completion AD. Therefore that primary surgery data cannot be translated uncritically and without evidence in the post-NST situation.

Conclusion

The findings from this 10-year follow-up, confirm that a supposed high FNR should not be used a priori in SNB decisions. We provide strong evidence that FNRs do not translate into impaired clinical outcome and this needs to be confirmed by prospective trials. Therefore SNB, even as our only standard procedure, is acceptable in cN1/2 patients who become cN0 after NAT, particularly in those with high pCR seen in patients with HER2 positive disease and TN. The role of loco-regional RT will be further clarified by the ongoing clinical trials.

Role of funding source

The Italian Ministry of Health with the current research and 5 x 1000 funds and the Italian Association for Cancer Research (AIRC) had no role in the study design, the collection, analysis and interpretation of data; in writing of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication.

Conflicts of interest

All the authors have no conflicts of interest in regards to the conflict of this manuscript.

Acknowledgments

This work was partially supported by the Italian Ministry of Health with current research and 5 x1000 funds and the Italian Association for Cancer Research (AIRC) and Fondazione Istituto Europeo Oncologia [FIEO]. The authors thank Dr. Linda Cairns for English revision and Maria Grazia Villardita for help with manuscript preparation.

References

1. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The Landmark Series: Axillary Management in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019. doi: 10.1245/s10434-019-08154-5.
2. Montagna G, Mamtani A, Knezevic A, Brogi E, Barrio AV, Morrow M. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(11):4515-22. doi: 10.1245/s10434-020-08650-z.
3. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95. doi: 10.1002/cncr.10741.
4. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
5. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1266-72. doi: 10.1097/00000478-200009000-00010.
6. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2694-702. doi: 10.1200/JCO.2005.05.188.
7. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):97-103. doi: 10.1002/jso.21911.
8. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):539-46. doi: 10.1002/bjs.5209.
9. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients

with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70207-2.

10. Network. NCC. Breast Cancer (Version 4.2020) [July 7, 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

11. Pilewskie M, Zabor EC, Mamtani A, Barrio AV, Stempel M, Morrow M. The Optimal Treatment Plan to Avoid Axillary Lymph Node Dissection in Early-Stage Breast Cancer Patients Differs by Surgical Strategy and Tumor Subtype. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3527-33. doi: 10.1245/s10434-017-6016-y.

12. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1278-87. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.020.

13. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.

14. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(3):432-42. doi: 10.1097/sla.0000000000003075.

15. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-57. doi: 10.1093/annonc/mdz235.

16. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8. doi: 10.1200/jco.2015.64.0094.

17. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients

- Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263(4):802-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
18. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-82. doi: 10.1097/sla.0000000000000558.
 19. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. 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(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
 20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
 21. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. 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(12):1303-10. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70460-7.
 22. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):361-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.019.
 23. Gilardi L, De Cicco C, Colleoni M, Cardillo A, Montagna E, Dellapasqua S, et al. Investigation of 18F-FDG PET in the selection of patients with breast cancer as candidates for sentinel node biopsy after neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37. doi: 10.1007/s00259-010-1494-1.
 24. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):368-73. doi: 10.1093/jnci/91.4.368.
 25. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 1999;85(11):2433-8.

26. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127-32. doi: 10.1200/jco.2006.10.3523.
27. Kalbfleisch JD PR. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Hoboken, NJ: Wiley & Sons Ltd 1980.
28. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988.16:1141–1154.
29. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
30. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343-52. doi: 10.1007/s10549-018-5004-7.
31. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J, Jr., Boughey JC. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020. doi: 10.1245/s10434-020-08900-0.
32. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W, Krishnamurthy S, Shaitelman S, Chavez-MacGregor M, et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial Data in Clinical Practice: Is There a Way Forward for Sentinel Lymph Node Dissection in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy? *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(8):2468-73. doi: 10.1245/s10434-014-3775-6.
33. Henke G, Knauer M, Ribi K, Hayoz S, Gérard MA, Ruhstaller T, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials*. 2018;19(1):667. doi: 10.1186/s13063-018-3021-9.

34. Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, de Boniface J. Long-term breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):359-69. doi: 10.1007/s10549-018-4820-0.
35. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2009;45(18):3124-30. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.001.
36. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2241-8. doi: 10.1245/s10434-018-6531-5.
37. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SM, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg.* 2018;267(5):946-51. doi: 10.1097/sla.0000000000002313.
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04101851>- EUBREAST-01 [accessed july, 2020].
39. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
40. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:27. doi: 10.1038/s41523-017-0029-3.
41. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975> -NSABP-B51 [updated july 2020accessed, july 2020].
43. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094> Alliance for Clinical Trials in Oncology [accessed,july 2020].

44. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):791-7. doi: 10.1200/jco.2007.15.0326.
45. Beriwal S, Shinde A, Rajagopalan MS, Kannan N, Heron DE, Deutsch M. Recommendations for post-mastectomy radiation therapy after neo-adjuvant chemotherapy: an International Survey of Radiation Oncologists. *Breast J*. 2013;19(6):683-4. doi: 10.1111/tbj.12193.
46. Bartsch R, Bergen E. ASCO 2017: highlights in breast cancer. *Memo*. 2017;10. doi: 10.1007/s12254-017-0368-7.
47. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32). doi: 10.1200/jco.2011.40.8369.
48. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61629-2.
49. Boersma LJ, Verloop J, Voogd AC, Elkhuizen PHM, Houben R, van Leeuwen AE, et al. Radiotherapy after primary CHEMotherapy (RAPCHEM): Practice variation in a Dutch registration study (BOOG 2010-03). *Radiother Oncol*. 2020;145. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.018.
50. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240472> Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer : Omission of Axillary Clearance After Macrometastases. SeNoMac TRial [23.09.2020].
51. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):335-43. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.63.

Table 1. Clinic-pathologic characteristics and treatment according to cN status prior NAT

	cN0 (N=466)		cN1/2 (N=222)		P-value
	N	%	N	%	
Age					0.033
≤40 years	119	25.5	74	33.3	
>40 years	347	74.5	148	66.7	
Median (IQR)	47 (40-55)		45 (38-53)		
Menopausal status					0.311
Premenopausal	258	55.4	132	59.5	
Postmenopausal	208	44.6	90	40.5	
cT					<0.001
cT1	42	9.0	11	5.0	
cT2	367	78.8	136	61.3	
cT3	57	12.2	75	33.8	
Grade at biopsy					0.015 [^]
Low	22	4.7	4	1.8	
Intermediate	176	37.8	69	31.1	
High	187	40.1	110	49.5	
Unknown	80	17.2	39	17.6	
Not performed	1	0.2	0	-	
Subtype at biopsy					<0.001 [^]
Luminal A	113	24.2	20	9.0	
Luminal B (Ki67≥20%)	136	29.2	79	35.6	
Luminal B (HER2 positive)	53	11.4	31	14.0	
HER2 positive (non-luminal)	33	7.1	37	16.7	
Triple negative	87	18.7	41	18.5	
Unknown	44	9.4	14	6.3	
Systemic neoadjuvant treatment					<0.001
Endocrine therapy alone	84	18.0	18	8.1	
Anthracycline	65	13.9	26	11.7	
Anthracycline + endocrine therapy	23	4.9	14	6.3	
Anthracycline + taxane	116	24.9	61	27.5	
Anthracycline + taxane + endocrine therapy	29	6.2	14	6.3	
Trastuzumab + chemotherapy	54	11.6	55	24.8	
Trastuzumab + chemotherapy + endocrine therapy	24	5.2	13	5.9	
Other chemotherapy	20	4.3	4	1.8	
Other chemotherapy + endocrine therapy	51	10.9	17	7.7	
Number of SN removed					0.117
1	213	45.7	111	50.0	
2	149	32.0	54	24.3	
3+	104	22.3	57	25.7	
Median (min-max range)	2 (1-8)		2 (1-6)		
Local treatment					<0.001
Quadrantectomy	278	59.7	119	53.6	
Breast radiotherapy	267	96.0	106	89.1	
Loco-regional radiotherapy	11	4.0	13	10.9	
Mastectomy	188	40.3	103	46.4	
No radiotherapy	154	81.9	64	62.1	
Loco-regional radiotherapy	34	18.1	39	37.9	

	cN0 (N=466)		cN1/2 (N=222)		P-value
	N	%	N	%	
Systemic adjuvant treatment					<0.001 [^]
No adjuvant therapy	19	4.1	15	6.8	
Endocrine therapy alone	249	53.4	81	36.5	
Trastuzumab	24	5.2	31	14.0	
Trastuzumab + endocrine therapy	45	9.7	32	14.4	
Trastuzumab + chemotherapy	13	2.8	3	1.4	
Trastuzumab + chemotherapy + endocrine therapy	5	1.1	6	2.7	
Other chemotherapy	64	13.7	36	16.2	
Other chemotherapy + endocrine therapy	34	7.3	14	6.3	
Unknown	13	2.8	4	1.8	
ypT					<0.001
ypTx/is	40	8.6	34	15.3	
ypT0	55	11.8	46	20.7	
ypT1	165	35.4	75	33.8	
ypT2	171	36.7	50	22.5	
ypT3	35	7.5	17	7.7	
ypN					<0.001
ypN0	305	65.5	123	55.4	
ypN0(+itc)	9	1.9	2	0.9	
ypN1	76	16.3	41	18.5	
ypN1(mic)	44	9.4	16	7.2	
ypN2	23	4.9	25	11.3	
ypN3	9	1.9	15	6.8	

[^] Unknown category was not considered in the p-value calculation

Table 2. 5- and 10-year overall survival (OS) and distant disease-free survival (DDFS), overall and according to cN status prior NAT and AD at surgery

	5-year OS (95% CI)	P-value	10-year OS (95% CI)	P-value	5-year DDFS (95% CI)	P-value	10-year DDFS (95% CI)	P-value
Overall	91.3 (88.8-93.2)		81.0 (77.2-84.2)		87.0 (84.1-89.4)		81.6 (77.8-84.8)	
cN0								
<i>Overall</i>	92.0 (89.0-94.2)		81.5 (76.9-85.2)		88.0 (84.5-90.7)		82.2 (77.6-86.0)	
No AD	93.3 (89.9-95.6)	0.160	87.8 (83.0-91.2)	<0.001	91.7 (87.9-94.3)	0.002	88.1 (83.1-91.6)	<0.001
AD	88.9 (81.9-93.3)		68.2 (58.2-76.3)		78.9 (70.6-85.2)		68.8 (58.6-77.0)	
cN1/2								
<i>Overall</i>	89.8 (85.0-93.2)		80.1 (72.8-85.7)		84.9 (79.2-89.2)		80.4 (73.0-85.9)	
No AD	89.9 (83.2-94.0)	0.994	84.8 (75.0-91.0)	0.191	87.7 (80.4-92.4)	0.219	81.4 (68.9-89.3)	0.600
AD	89.8 (81.4-94.6)		76.5 (65.1-84.7)		81.3 (71.3-88.1)		77.8 (66.8-85.5)	

Table 3. 5- and 10-year cumulative incidence (CI) of local, axillary, other regional, and distant events, overall and according to cN status prior NAT (other events were considered as competing events)

	5-year CI (95% CI)	10-year CI (95% CI)	Gray's test p-value
Local recurrences			
<i>Overall</i>	4.1 (2.7-5.8)	6.3 (4.4-8.6)	
cN0	4.2 (2.6-6.4)	6.2 (4.0-8.9)	0.838
cN1/2	3.8 (1.8-7.0)	6.7 (3.3-11.5)	
Axillary recurrences			
<i>Overall</i>	1.4 (0.7-2.5)	1.9 (1.0-3.2)	
cN0	1.4 (0.6-2.8)	1.7 (0.8-3.4)	0.759
cN1/2	1.4 (0.4-3.8)	2.1 (0.7-5.1)	
Other regional recurrences			
<i>Overall</i>	1.4 (0.7-2.6)	2.5 (1.3-4.2)	
cN0	1.4 (0.6-2.9)	2.4 (1.2-4.5)	0.828
cN1/2	1.5 (0.4-3.9)	2.6 (0.8-6.5)	
Distant metastases			
<i>Overall</i>	11.1 (8.8-13.7)	14.3 (11.4-17.4)	
cN0	10.0 (7.4-13.1)	13.1 (9.9-16.9)	0.148
cN1/2	13.5 (9.2-18.5)	16.6 (11.3-22.7)	

Table 4. Multivariable analysis of overall survival (OS), overall and according to cN status prior NAT

	Overall			cN0			cN1/2		
	OS-HR	95% CI	P-value	OS-HR	95% CI	P-value	OS-HR	95% CI	P-value
Menopausal status									
Premenopausal	1.00			1.00			1.00		
Postmenopausal	1.43	0.97-2.12	0.071	1.41	0.86-2.29	0.173	1.71	0.85-3.48	0.135
Subtype at biopsy									
Luminal A	1.00			1.00			1.00		
Luminal B (Ki67≥20%)	2.08	1.09-3.96	0.027	1.95	0.93-4.10	0.079	2.86	0.64-12.7	0.168
Luminal B (HER2 positive)	3.35	1.54-7.33	0.002	4.68	1.96-11.2	<0.001	1.21	0.17-8.88	0.850
HER2 positive (non-luminal)	2.84	1.15-7.01	0.024	2.47	0.82-7.47	0.109	3.36	0.51-22.0	0.207
Triple negative	6.69	3.25-13.8	<0.001	5.76	2.48-13.4	<0.001	9.82	1.92-50.1	0.006
Unknown	2.42	1.09-5.35	0.029	2.21	0.88-5.55	0.090	3.42	0.60-19.6	0.167
Radiotherapy									
No radiotherapy	1.00			1.00			1.00		
Breast radiotherapy	1.31	0.82-2.11	0.258	1.48	0.84-2.63	0.177	1.06	0.44-2.53	0.902
Loco-regional radiotherapy	1.23	0.63-2.41	0.546	1.19	0.48-2.99	0.705	1.36	0.47-3.92	0.566
ypT									
ypT0/x/is	0.51	0.24-1.06	0.072	0.60	0.21-1.68	0.328	0.32	0.11-0.94	0.039
ypT1	1.00			1.00			1.00		
ypT2/3	2.07	1.32-3.24	0.001	2.46	1.37-4.42	0.002	1.38	0.65-2.93	0.402
ypN									
ypN0	1.00			1.00			1.00		
ypN1	2.69	1.66-4.35	<0.001	3.11	1.72-5.63	<0.001	2.07	0.89-4.83	0.093
ypN2/3	3.90	2.21-6.91	<0.001	5.17	2.48-10.8	<0.001	2.23	0.81-6.13	0.120

Figure 1. Study flowchart and events for patients initially cN0 who remained cN0 post NAT

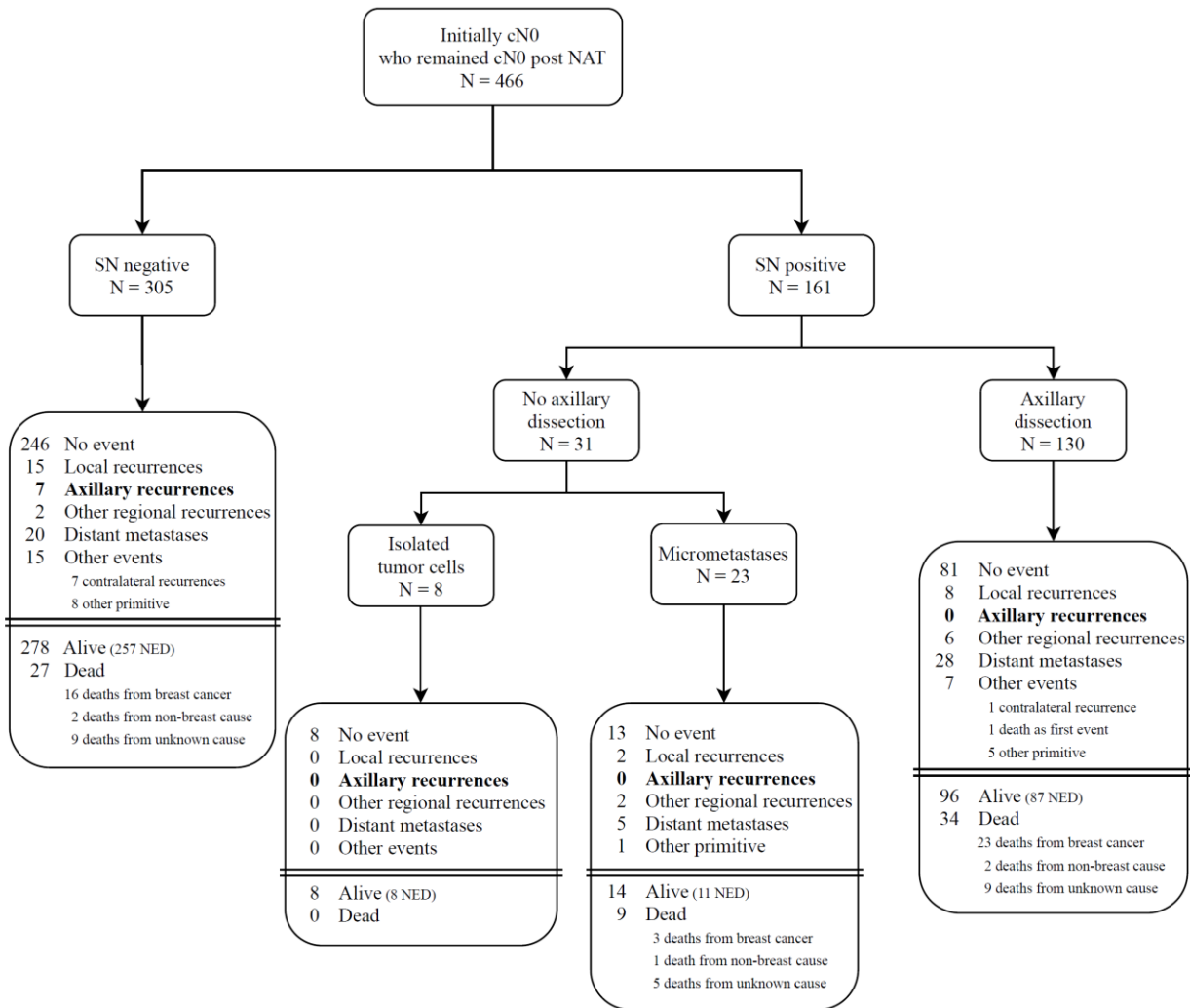
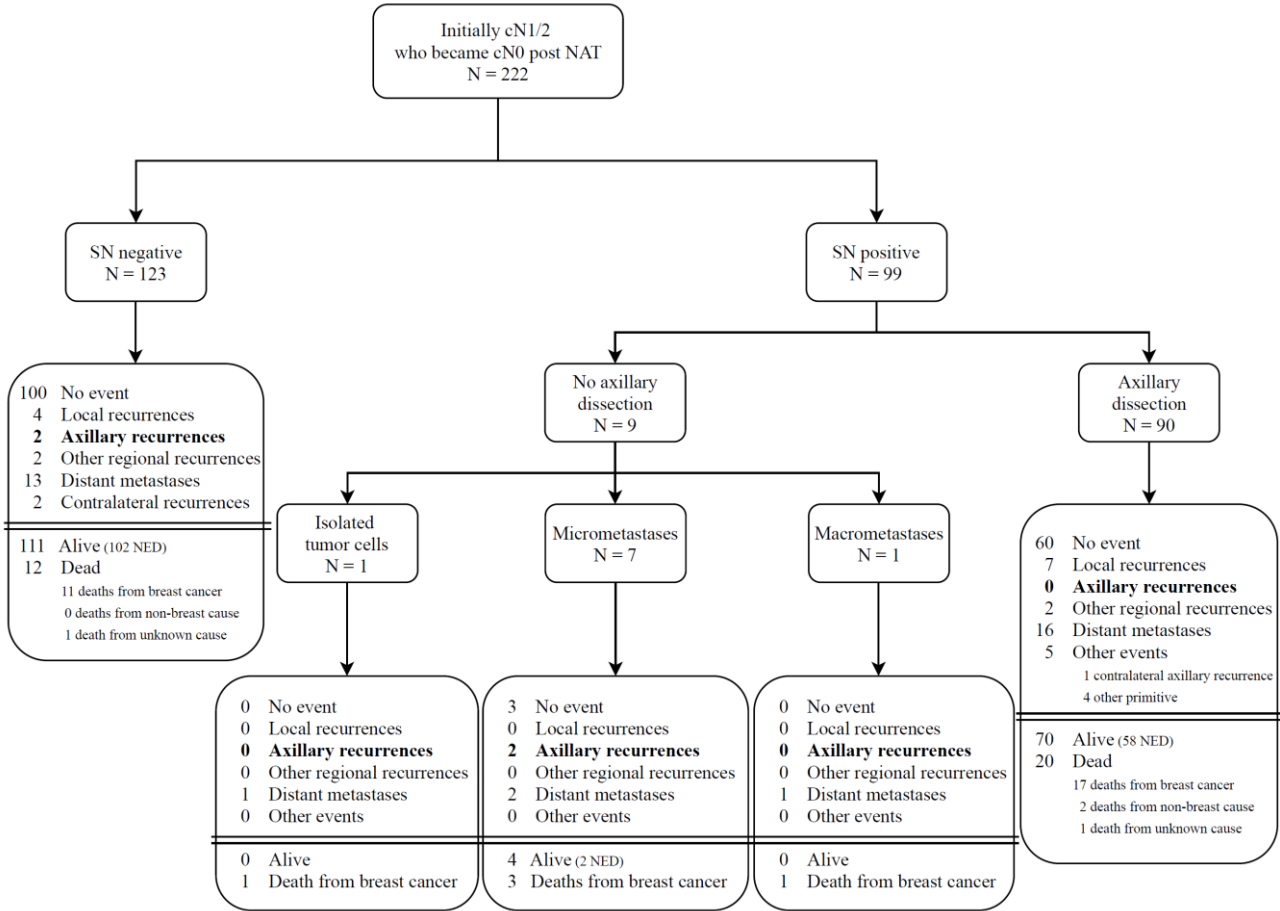


Figure 2. Study flowchart and events for patients initially cN1/2 who became cN0 post NAT



APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

Análise de prontuários / contato telefônico

Registro da paciente IEO (cartela clínica eletrônica)
Data de nascimento: ____/____/____
Histórico tratamento neoadjuvante
- Somente hormonioterapia
- Somente quimioterapia
- Quimioterapia + hormonioterapia
- Tipos de quimioterapia
Resposta patológica ao tratamento neoadjuvante
- completa
- parcial
- ausência de resposta
Histórico tratamento cirúrgico
- Quadrantectomia com Radioterapia
- Quadrantectomia sem Radioterapia
- Mastectomia com Radioterapia
- Mastectomia sem Radioterapia
Status menopausal
Características do Tumor pré terapia neoadjuvante
- T clínico
- Grau tumoral
- RE/ RP
- Ki-67
- HER2
- Subtipo tumoral
- Evento relacionado à recidiva tumoral
- Doenças ou outras cirurgias
- Óbito por câncer de mama
- Óbito por outras causas