

EDISON MANTOVANI BARBOSA¹

ALICE APARECIDA RODRIGUES FERREIRA FRANCISCO²

JOAQUIM TEODORO DE ARAUJO NETO³

ELOÁ MUNIZ DE FREITAS ALVES⁴

MÁRCIA GARRIDO MODESTO TAVARES⁵

JOÃO CARLOS SAMPAIO GÓES⁶

Fatores clínico-patológicos de predição do acometimento axilar em pacientes com metástases de câncer de mama no linfonodo sentinela

Clinicopathological predictor factors of axillary involvement in patients with metastatic breast cancer in the sentinel lymph node

Artigo original

Palavras-chave

Câncer de mama
Biópsia de linfonodo sentinela
Células tumorais isoladas
Metástase neoplásica
Invasividade neoplásica
Recorrência

Keywords

Breast neoplasms
Sentinel lymph node biopsy
Isolated tumor cells
Neoplasm metastasis
Neoplasm invasiveness
Recurrence

Resumo

OBJETIVOS: avaliar os fatores clínicos, patológicos e imunoistoquímicos podem ser indicativos de comprometimento metastático de outros linfonodos em pacientes com carcinoma de mama submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (BINS). **MÉTODOS:** estudo retrospectivo de 1.000 pacientes sucessivas com biópsia do LS, de 1998 a 2008. Foram avaliados: idade, tamanho do tumor, grau histológico, invasão angiolinfática, o status de receptores hormonais e HER-2, o tamanho da metástase e número de LS positivos. As associações entre as características dos tumores e os tipos de metástases foram avaliadas com testes de razão de verossimilhança corrigida com χ^2 para amostras insuficientes. **RESULTADOS:** a idade média foi 57,6 anos, e o tamanho médio do tumor foi de 1,85 cm. Um total de 72,2% LS foram negativos e 27,8% foram positivos, mas em 61,9% dos casos, o LS foi o único positivo; com 78,4% de macrometástases, 17,3% de micrometástases e 4,3% de células tumorais isoladas (CTI). O tamanho do tumor foi fator preditivo de metástases em linfonodos não-sentinela. Após 54 meses de acompanhamento, não houve recidivas em pacientes com CTI, no grupo de micrometástases houve uma recorrência local e duas sistêmicas, e no grupo de macrometástases ocorreram quatro locais e 30 a distância. **CONCLUSÕES:** dos parâmetros clínicos estudados, apenas o tamanho do tumor foi correlacionado com comprometimento metastático de linfonodos axilares. O tamanho das metástases e do número de LS positivos também aumenta diretamente a possibilidade de recidiva sistêmica. As diferentes taxas de recidiva indicam que o significado biológico desses tipos de metástases é diferente e que os pacientes com metástases nos LS também podem ter diferentes riscos de comprometimento metastático de outros linfonodos axilares.

Abstract

PURPOSE: to evaluate which clinical, pathological or immunohistochemical factors may be predictive of metastatic involvement of other lymph nodes in patients with breast carcinoma undergoing sentinel lymph node biopsy (SLNB). **METHODS:** a retrospective study carried out with 1,000 successive patients with SLNB from 1998 to 2008. Age, tumor size, histological grade, lymphovascular invasion, hormone receptor status and HER-2, size of metastasis and number of positive SLN were evaluated. The associations between the characteristics of the tumors and the types of metastases were evaluated through χ^2 corrected likelihood ratio tests for insufficient samples. **RESULTS:** mean age was 57.6 years and mean tumor size was 1.85 cm. A total of 72.2% SLN were negative and 27.8% were positive, but in 61.9% of the cases, the SLN was the only positive one, with 78.4% having macrometastases, 17.3% micrometastases and 4.3% isolated tumor cells (CTI). Tumor size was predictive of metastases in non-sentinel lymph nodes. After 54 months of follow-up, there were no recurrences in patients with CTI, but one local recurrence and two systemic recurrences were observed in the micrometastasis group, as well as four local and 30 distant metastases in the macrometastasis group. **CONCLUSIONS:** among the clinical parameters studied, only tumor size was correlated with metastatic involvement in axillary lymph nodes. The size of the metastases and the number of positive SLN also directly increased the possibility of systemic recurrence. The different rates of recurrence indicate that the biological significance of these types of metastases is different and that patients with SLN metastases may also have different risks of metastatic involvement of other axillary lymph nodes.

Correspondência:

Edison Mantovani Barbosa
Avenida Alcântara Machado, 2576 – Mooca
CEP 03102-002 – São Paulo (SP), Brasil
Fone: (11) 3474-4229
E-mail: centroadestudos@ibcc.org.br

Recebido

19/7/09

Aceito com modificações

22/3/10

Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Coordenador do Departamento de Mastologia do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica Mastologista do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico Mastologista do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica Patologista do Laboratório Mattosinho do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Médica Nuclear do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Diretor Técnico-científico do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

Os linfonodos axilares são os sítios preferenciais de disseminação do câncer da mama e o estádio axilar é considerado o principal fator prognóstico¹. A técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) está devidamente validada e incorporada ao tratamento cirúrgico do câncer de mama, pois permite obter o estadiamento da axila com acurácia e baixa morbidade, sendo considerada a evolução mais importante do tratamento cirúrgico das últimas décadas²⁻⁶.

O processamento dos linfonodos sentinelas (LS) com maior número de cortes, com uso das técnicas de imunoistoquímica e de biologia molecular, permitiu um aumento de aproximadamente 30% no diagnóstico das metástases ocultas. Células tumorais isoladas (CTI), depósitos tumorais $\leq 0,2$ mm e micrometástases de 0,21 a 2,0 mm não eram observadas no exame histopatológico de rotina⁷⁻¹⁰. Assim, o processamento mais detalhado do LS apresenta melhor acurácia que o estudo de rotina dos linfonodos axilares. As taxas de falso-negativo variam de 5 a 10% e estão associadas à baixa morbidade^{3,4,6,9,11}. Adicionalmente, a melhor avaliação dos linfonodos proporciona, segundo alguns autores, a melhora na indicação do tratamento sistêmico adjuvante com ganho na sobrevida global (SG) e no intervalo livre de doença (ILD). Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre a importância clínica da detecção de metástases ocultas no câncer de mama¹²⁻²⁰.

Em aproximadamente 50 a 65% das vezes, os LS são os únicos a apresentarem metástases. Portanto, faz-se necessário estabelecer fatores preditivos da existência de comprometimento metastático nos linfonodos não-sentinelas (LNS), evitando assim, a linfodectomia axilar desnecessária^{21,22}. Alguns autores têm procurado estabelecer as relações entre algumas características clínico-patológicas com envolvimento metastático dos LS, objetivando identificar fatores que permitam estabelecer a predição do envolvimento metastático dos LNS²³⁻²⁵. Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar quais parâmetros clínicos, patológicos e imunoistoquímicos poderiam ser preditivos de comprometimento metastático dos LNS em pacientes submetidas à BLS.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo com análise de dados de 1.000 prontuários de pacientes submetidas à BLS no Departamento de Mastologia do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), no período de 1998 a 2008. As BLS foram realizadas em pacientes com carcinoma primário de mama sem tratamento prévio e com axila clinicamente negativa, de acordo com o

protocolo de tratamento vigente. A identificação do LS foi realizada através das técnicas do corante biológico (azul patente), do radiofármaco (fitato-Tc-99m) e da combinação das duas.

Os parâmetros avaliados foram: idade, tamanho do tumor, grau histológico (Bloom & Richardson), embolização angiolímfática (EAL), receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), expressão do HER-2, tamanho das metástases nos LS e número de LS positivos.

As pacientes envolvidas neste estudo foram acompanhadas com exames de seguimento de rotina, com o objetivo de diagnosticar as recidivas locais e sistêmicas. A idade média foi de 57,6 anos (24 a 90 anos). O sexo feminino compreendeu quase a totalidade dos casos, com 995 (99,5%). O tamanho médio dos tumores foi de 1,85 cm (0,2 a 6,0 cm), sendo que 664 pacientes (66,4%) eram T1 ($T \leq 2,0$ cm). O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal invasivo (CDI) com 677 casos (67,7%). O grau histológico II foi o mais frequente, com 540 casos (54%). Os receptores hormonais foram positivos para estrogênio em 649 (64,9%) pacientes e para progesterona em 643 (64,3%). O estudo imunoistoquímico para HER-2 foi positivo (3+) em 316 casos (31,6%) e a EAL estava presente em 282 pacientes (28,2%).

O exame de avaliação intraoperatória do LS foi realizado em todos os casos. Os linfonodos sentinelas foram processados com cortes seriados, interessando todo o material removido, de acordo com o protocolo estabelecido pelo Departamento de Anatomia Patológica e Citologia do IBCC. Os diâmetros dos focos metastáticos e dos linfonodos foram medidos com micrômetro ocular. Nos casos de focos múltiplos e independentes, considerou-se o de maior tamanho. Os LS foram negativos em 72,2% (722/1000) e positivos em 27,8% (278/1000) dos pacientes, sendo que 4,3% (12/278) apresentavam CTI; em 17,3% dos casos (48/278) micrometástases e 78,4% (218/278) apresentavam macrometástases. A Tabela 1 resume as características das pacientes.

Para a análise estatística, foram descritas as características tumorais por meio de frequências absolutas e relativas (contagem e percentual) para cada grupo e, para as pacientes que apresentaram metástases, foi verificada a associação entre as características tumorais e o tipo de metástase por meio de testes da razão de verossimilhanças (correção do teste χ^2 para amostras insuficientes). A idade foi comparada aos tipos de metástases com uso de análise de variância (ANOVA). Para verificar a sobrevida destas pacientes, foi utilizado o tempo de seguimento, tendo-se metástase a distância como evento, e, para o tempo livre de doença, foram considerados eventos a metástase a distância ou a recidiva local e construídas funções de sobrevida de Kaplan-Meier, testando-se o tempo entre os tipos de LS com uso do teste log-rank. Os testes foram

Tabela 1 - Características clínico-patológicas das 1.000 pacientes com carcinoma de mama, submetidas à BLS no IBCC no período de 1998 a 2008

Características clínico-patológicas	Total (%)
Idade média	57,6 anos
Sexo	
Feminino	995 (99,5)
Masculino	5 (0,5)
Tamanho médio do tumor	1,85 cm
≤2 cm	664 (66,4)
>5 cm	250 (25)
Tx	86 (8,6)
Tipo histológico	
CDI	677 (67,7)
CLI	88 (8,8)
Outros	235 (23,5)
Grau histológico	
grau I	143 (14,3)
grau II/III	678 (67,8)
Sem informação	179 (17,9)
Receptor de estrogênio	
Positivo	649 (64,9)
Negativo	255 (25,5)
Sem informação	96 (9,6)
Receptor de progesterona	
Positivo	643 (64,3)
Negativo	261 (26,1)
Sem informação	96 (9,6)
Her-2	
Positivo	316 (31,6)
Negativo	482 (48,2)
Sem informação	202 (20,2)
Invasão angiolinfática	
Presente	282 (28,2)
Ausente	629 (62,9)
Sem informação	89 (8,9)
Linfonodo sentinela	
Negativo	722 (72,2)
Micrometástase	48 (4,8)
Célula tumoral isolada	12 (1,2)
Macrometástase	218 (21,8)

Célula tumoral isolada: metástase ≤0,2 mm; Micrometástase: metástase medindo 0,2 a 2 mm; Macrometástase: metástase medindo >2 mm.

realizados com nível de significância a 5%. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer.

Resultados

Foram avaliados 1.546 LS (média de 1,5 por paciente) e 28.550 LNS (média de 28,5 por paciente). Em relação ao número de LS dissecados por paciente, foi de um LS em 596 (59,6%), dois em 294 (29,4%), três em 85 (8,5%), quatro em 21 (2,1%) e cinco ou mais em 4 (0,4%). Em 61,9% (172/278) dos casos o LS era o único linfonodo positivo.

Tabela 2 - Relações das variáveis clínico-patológicas e o tipo de metástase no linfonodo sentinela

Características clínico-patológicas	CTI	Micrometástase	Macrometástase	Valor de p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Tamanho do tumor				
≤2 cm	8 (66,6)	28 (58,3)	117 (53,7)	
>2 cm	4 (33,4)	16 (33,3)	83 (38)	
Tx	0 (0)	4 (8,4)	18 (8,3)	0,016
Idade				
≤50 anos	6 (50)	13 (27,1)	88 (40,4)	
>50 anos	6 (50)	35 (72,9)	130 (59,6)	NS
Receptor de estrogênio				
Positivo	9 (75)	27 (56,2)	147 (67,4)	
Negativo	3 (25)	16 (33,3)	52 (23,8)	
Sem informação	0 (0)	5 (10,5)	19 (8,8)	NS
Receptor de progesterona				
Positivo	9 (75)	28 (58,3)	150 (68,8)	
Negativo	3 (25)	15 (31,2)	49 (22,5)	
Sem informação	0 (0)	5 (10,5)	19 (8,7)	NS
HER 2				
Positivo	3 (25)	19 (39,6)	71 (32,6)	
Negativo	8 (66,6)	18 (37,5)	95 (43,6)	
Sem informação	1 (8,4)	11 (22,9)	52 (23,8)	NS
EAL				
Presente	5 (41,6)	19 (39,6)	107 (49,1)	
Ausente	7 (58,4)	25 (52,1)	96 (44)	
Sem informação	0 (0)	4 (8,3)	15 (6,9)	NS
Grau histológico				
GI	2 (16,6)	9 (18,7)	26 (11,9)	
GII/III	8 (66,8)	34 (70,9)	171 (78,4)	
Sem informação	2 (16,6)	5 (10,4)	21 (9,7)	NS

EAL: embolização angiolinfática; CTI: células tumorais isoladas; N: número de casos; Tx: tamanho do tumor não avaliável; NS: não significativo.

Entre os parâmetros clínico-patológicos avaliados, mostraram-se significativos como sinalizadores de risco para o comprometimento metastático dos LNS o tamanho do tumor ($p=0,016$), o tamanho das metástases no LS ($p<0,01$) e o número de LS positivos ($p<0,01$). A Tabela 2 resume os resultados desta análise.

Não foram encontradas metástase no LNS nos 12 pacientes com CTI. No entanto, nos 48 pacientes com micrometástases, o LNS estava acometido em 6 delas (12,5%), sendo que todos foram dissecados no nível I de Berg e, nas 218 pacientes com macrometástases, o acometimento do LNS ocorreu em 100 casos (45,9%). De acordo com a análise estatística, o tamanho da metástase foi estatisticamente significativo para a presença de metástase em linfonodos não-sentinela ($p<0,01$). A Tabela 3 mostra a relação entre o tipo de metástase no LS e o acometimento de LNS.

Após 54 meses de seguimento médio, não houve nenhuma recorrência local ou sistêmica no grupo de

Tabela 3 - Relação entre o tamanho da metástase no linfonodo sentinela e a presença de metástase em linfonodos não-sentinelas

LS	n (%)	Somente	1 a 3 a	4 a 10 a	>10	Valor de p
		LS (+) (%)	LNS (+) (%)	LNS (+) (%)	LNS (+) (%)	
CTI	12 (4,3)	12 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p<0,001
Micro	48 (17,3)	42 (87,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	0 (0)	
Macro	218 (78,4)	118 (54,1)	58 (26,6)	25 (11,5)	17 (7,8)	
Total	278 (100)	172 (61,9)	62 (22,3)	27 (9,7)	17 (6,1)	

CTI: células tumorais isoladas; Micro: micrometástase; Macro: macrometástase; N: número de casos; LS: linfonodo sentinela; LNS: linfonodos não-sentinela.

pacientes com CTI, enquanto no grupo de micrometástases observou-se uma recorrência local e duas sistêmicas, totalizando 6,25% de evolução desfavorável. No grupo de macrometástases, ocorreram 4 recidivas locais e 30 recidivas a distância, um total de 15,6% ($p<0,01$). A Tabela 4 resume os resultados da relação entre o tipo de metástase e a recorrência local e a distância.

As curvas de sobrevida mostram que as pacientes com micrometástases evoluíram de forma semelhante às pacientes do grupo CTI, com sobrevida discretamente superior às pacientes com LS negativo e com diferença significativa em relação ao grupo de pacientes com macrometástases. A diferença de sobrevida entre os grupos foi significativa ($p<0,01$). A Figura 1 expressa a curva de sobrevida global em 1.000 pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela conforme o tipo de metástase.

Discussão

Dos nove parâmetros clínico-patológicos avaliados neste estudo, aqueles que apresentaram a capacidade preditiva de estabelecer uma relação entre o comprometimento metastático dos LS com uma correlação estatisticamente significativa com as metástases nos LNS foram: o tamanho do tumor, o tamanho da metástase no LS e o número de LS positivos.

Essas observações estão de acordo com a meta-análise que envolveu 11 estudos publicados no período de 1999 a 2003, cujo resultado revelou que a existência de pelo menos uma das cinco características era suficiente para aumentar a possibilidade do envolvimento metastático dos LNS, sendo elas: o tamanho das metástases no LS (maior que 2,0 mm), o tamanho do tumor (maior que 2,0 cm), o número de LS metastáticos, a embolização angiolímfática e a extensão extracapsular da metástase no LS. Conclui-se que a dimensão da metástase no LS é a característica histopatológica que mais se associa ao envolvimento metastático dos LNS, observando-se, para as micrometástases, uma variação de 13 a 22% de LNS positivos e de 45 a 79% para macrometástases²⁶. A casuística do IBCC está em concordância com esses estudos. No entanto, a embolização angiolímfática não se relacionou com o comprometimento dos LNS na nossa casuística e a extensão extracapsular não foi avaliada em nossa série.

Tabela 4 - Relação dos tipos de metástase no linfonodo sentinela e recorrência local e sistêmica após seguimento médio de 54 meses

Tipo de metástase no LS	Total	RL		RS		Total	(%)
		n	%	n	%		
CTI	12	0	0	0	0	0	0
Micrometástase	48	1	2,1	2	4,2	3	6,25
Macrometástase	218	4	1,8	30	13,8	34	15,6
Total	278	5	1,8	32	11,5	37	13,3

LS: linfonodo sentinela; RL: recorrência local; RS: recorrência sistêmica; CTI: células tumorais isoladas.

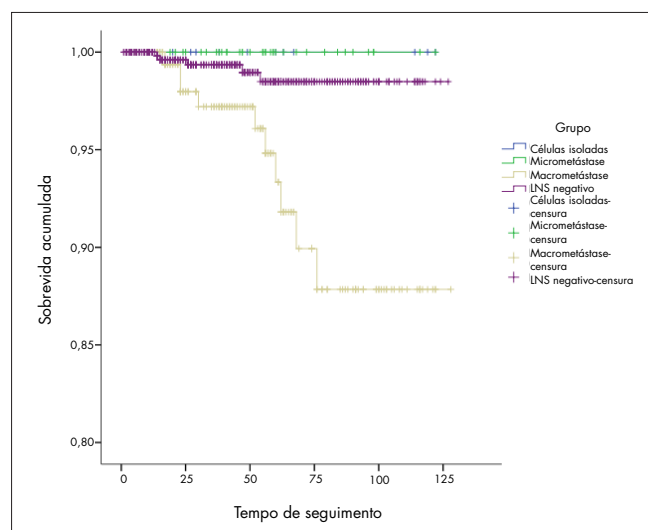


Figura 1 - Curva de sobrevida global de 1.000 pacientes com câncer de mama submetidas à biópsia do linfonodo sentinela (LS) conforme o estado axilar.

Em relação à presença das CTI no LS, não há consenso entre os autores da necessidade de ressecção complementar dos demais linfonodos axilares^{20,27,28}. Todas as pacientes do nosso estudo com CTI no LS apresentaram LNS negativos. Nossa pequena casuística não é uma amostra significativa em comparação a outros autores, onde os pacientes com CTI nos LS apresentaram até 14,7% de LNS positivos²⁷. No entanto, porcentagem semelhante à desses autores ainda não foi relatada em nenhum outro trabalho até o momento.

Considerado pN0 (i+) pela 6ª edição do estadiamento TNM para o câncer de mama⁷, o significado clínico das CTI no LS em relação à SG e ao ILD é controverso na literatura. Alguns autores têm demonstrado uma redução do ILD semelhante às micrometástases (pN1mi) quando

comparada aos linfonodos verdadeiramente negativos pN0(i-)¹⁵. Nos dados da nossa casuística, em 54 meses de seguimento médio, os pacientes com CTI no LS não apresentaram nenhuma recorrência local ou sistêmica, ao contrário do observado por alguns autores^{15,20}.

As recomendações atuais de conduta nos casos de biópsia de linfonodo sentinela são de que a linfadenectomia axilar é necessária nos casos de micro e macrometástases, mas que poderia ser omitida nos casos de células tumorais isoladas^{2,7,15}. Frente aos achados deste estudo, é possível recomendar a dissecação axilar completa somente nos casos de macrometástases. Para pacientes com micrometástases,

uma amostragem axilar ou esvaziamento axilar de nível I de Berg seria suficiente e, nos casos de células tumorais isoladas, não seria necessário tratamento cirúrgico complementar da axila.

Neste estudo, observou-se que o tamanho do tumor apresenta uma correlação significativa com o envolvimento dos LNS e que o diâmetro das metástases no LS e o número de LS positivos aumentam diretamente a possibilidade de metástases nos LNS. Concluímos que, dos fatores analisados, este foi o fator mais importante para predição de comprometimento axilar adicional em pacientes com linfonodo sentinela positivo.

Referências

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
2. Barros ACS, Barbosa EM, Gebrim LH, Anelli A, Figueira Filho A, Del Giglio A, et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. In: Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. Brasília: AMB/CFM; 2001. p. 1-15.
3. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendation for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-20.
4. 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.
5. Quadros LGA, Gebrim LH. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro: revisão. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(3):158-64.
6. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):231-7.
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628-36.
8. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;98(12):2740-1.
9. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer*. 1996;73(1):88-95.
10. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-years follow-up. *J Clin Oncol*. 2008;26(11):1803-9.
11. Martin RC 2nd, Chagpar AB, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241(6):1005-12.
12. Bleiweiss U, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2013-8.
13. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3378-84.
14. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1379-89.
15. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, Borm GH, van Dierckx PJ, Adang EM, et al. Micrometastase or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(7):653-63.
16. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, Bongers V, Ruitenbergh HJ, Perre CI, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol*. 2009;20(11):41-8.
17. Kahn HJ, Hanna WM, Chapman JA, Trudeau ME, Lickley HL, Mobbs BG, et al. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Breast J*. 2006;12(4):294-301.
18. Maibenco DC, Dombi GW, Kau TY, Severson RK. Significance of micrometastases on the survival of women with T1 breast cancer. *Cancer*. 2006;107(6):1234-9.
19. van Deurzen CH, Bult P, de Boer M, Koelemij R, van Hillegersberg R, Tjan-Heijnen VC, et al. Morphometry of isolated tumor cells in breast cancer sentinel lymph nodes: metastases or displacement? *Am J Surg Pathol*. 2009;33(1):106-10.
20. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009;208(3):333-40.

21. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg*. 1999;229(4):536-41.
22. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000;89(3):574-81.
23. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):248-54.
24. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008;8:66.
25. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1140-51.
26. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer*. 2003;98(11):2307-15.
27. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005;241(2):319-25.
28. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg*. 2005;241(1):152-8.