

ORIGINAL

Linfadenectomía axilar completa frente observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Resultados preliminares del ensayo clínico multicéntrico AATM 048/13/2000

M. Fraile López-Amor, M. Solá Suárez, J. A. Alberro Adúriz¹, P. Santesteban Sáenz de Vicuña¹, M. Ramos Boyero², R. Fábregas Xaudaró³, J. M. Gubern Nogués⁴, P. Culell Oliveras⁵, S. Vidal Sicart⁶, J. Solsona Martínez⁷, A. Moral Duarte⁸, E. Veloso Veloso⁹, P. Deulofeu Quintana¹⁰, J. Janer Torné¹¹, B. Ballester Sapiña¹², P. Puig Gris¹³, B. Acea Nebri¹⁴, J. L. de Pablo Lozano¹⁵, A. Piñero Madrona¹⁶, por el grupo de trabajo creado para el Ensayo Clínico Multicéntrico AATM 048/13/2000

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. ¹Instituto Oncológico de San Sebastián. ²Hospital Universitario de Salamanca. ³Instituto Universitario Dexeus de Barcelona. ⁴Hospital de Mataró. ⁵Althaia. Xarxa Asistencial de Manresa. ⁶Hospital Clínic de Barcelona. ⁷Hospital del Mar de Barcelona. ⁸Hospital Sant Pau de Barcelona. ⁹Hospital Mutua de Terrassa. ¹⁰Hospital Municipal de Badalona. ¹¹Hospital de l'Espirit Sant de Santa Coloma de Gramanet. ¹²Hospital de la Ribera de Alzira. ¹³Hospital Sant Jaume de Calella. ¹⁴Hospital Juan Canalejo de A Coruña. ¹⁵Hospital de Txagorritxu de Vitoria. ¹⁶Hospital Universitario Virgen Arrixaca de Murcia

RESUMEN

Objetivo: Conocer la supervivencia, control o recidiva de la enfermedad, y calidad de vida de las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela no sometidas a vaciamiento axilar.

Pacientes y método: Un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en dos brazos, uno con pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela que serían sometidas a observación clínica y otro brazo similar pero con linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico. Las pacientes serían seguidas detalladamente durante cinco años. La muestra constaría de 176 pacientes por brazo (total 352) para conseguir solidez estadística.

Resultados: Hasta el momento se han incluido 120 pacientes (cabe decir que el estudio se mantiene activo). Descontando los abandonos (7 en el grupo control y 2 en el experimental) permanecen en el estudio 54 en la rama control y 57 en la experimental. En el grupo control se encontraron 8 vaciados positivos (7 de ellos presentaban únicamente un segundo ganglio afectado), mientras que en el grupo experimental apareció una recidiva axilar local (por palpación, siendo el único ganglio afectado en la linfadenectomía). La paciente se encuentra en la actualidad libre de enfermedad.

Estudio parcialmente financiado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigación Médica de Cataluña. 048/13/2000AATRM.

Recibido: 01-12-05.
Aceptado: 17-01-06.

Correspondencia: Montserrat Solá Suárez. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Ctra. del Canyet s/n. 08916 Badalona. e-mail: msola.germanstrias@gencat.net

El estudio no ha terminado. El tiempo máximo de seguimiento es de 47 meses, insuficiente para concluir. Queda sin embargo, abierto, pues consideramos que la pregunta planteada sigue siendo todavía de actualidad.

Palabras clave: Ganglio centinela. Micrometástasis. Cáncer de mama. Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico.

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of SN technique on the wellbeing and performance status of breast cancer patients, specifically targeting the finding of axillary micrometastatic disease.

Patients and method: To achieve such objective, a randomized prospective clinical trial was devised with two arms. In one arm, patients with SN micrometastases are the subject of plain clinical follow-up (experimental arm). In the other arm, patients are submitted for second-surgery completion ALND (control arm). All patients are intended for a five-year follow-up period, and the accrual goal is 176 patients per arm (352 overall).

Results: The study is still in the accrual phase. Up until now, 120 patients have been entered. There have been 7 withdrawals in the control group and 2 in the experimental group. 54 patients are being followed in the control arm, and 57 in the study arm. In the control arm, 8 completion ALND turned out positive, in seven only with one additional (non-sentinel) lymph-node metastasis. In the study arm, one axillary recurrence has been observed in a single lymph-node, one year after primary surgery. Two years after completion ALND, the patient is free of disease.

This is a still ongoing study. A maximum follow-up period of 47 months is obviously not enough to draw solid conclusions. It will be open for further accrual as the proposed question is still in need of a definite answer.

Key words: Sentinel node. Micrometastases. Breast cancer. Randomized prospective clinical trial.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, la linfadenectomía axilar total proporciona importante información pronóstica, sobre la que se basan las decisiones de tratamiento complementario (radioterapia y quimioterapia). Sin embargo, la disección axilar no queda exenta de complicaciones que merman la calidad de vida de las pacientes.

El ganglio centinela (GC) es aquel ganglio que recibe el flujo linfático directamente de un tumor sólido invasor, flujo que luego progresa hacia ganglios linfáticos secundarios y terciarios. A pesar de que anatómicamente el sistema linfático constituye una red vascular más o menos compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una "progresión ordenada" de las metástasis linfáticas tumorales cuando se inicia la invasión a distancia (1).

En la actualidad, está aceptado que el estudio anatomopatológico del ganglio centinela aporta la misma información pronóstica que la linfadenectomía axilar total (2). Además, la utilización de esta técnica conduce a un aumento en la detección de micrometástasis, con la consiguiente mejora en la estadificación (3,4). Por otro lado, la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela en tumores pequeños (T1 o en tumores inferiores a 3 centímetros de diámetro) no se acompaña generalmente de afectación del resto de ganglios axilares (5,6).

La hipótesis que se planteó en esta investigación era que, en estadios iniciales de la enfermedad, la detección de micrometástasis en el ganglio centinela mediante su linfadenectomía selectiva podía aportar igual o mejor información pronóstica que la linfadenectomía axilar total, sin que ello condicionase un decremento en los parámetros de salud de las pacientes, entendiendo como tales el control o recidiva de la enfermedad y la supervivencia, y sin embargo, podía mejorar su calidad de vida ya que no se producen los efectos indeseables de la disección axilar completa.

De esta manera el objetivo principal del estudio fue conocer la supervivencia, control o recidiva de la enfermedad, y calidad de vida de las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela no sometidas a vaciamiento axilar.

PACIENTES Y MÉTODO

Se diseñó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en dos brazos, uno con pacientes portadoras de micrometástasis en el ganglio centinela que serían sometidas a ob-

servación clínica (grupo experimental) y otro brazo similar pero con linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico (grupo control). Ambos brazos reciben tratamiento sistémico adyuvante postquirúrgico. Las pacientes son seguidas detalladamente durante cinco años (Fig. 1).

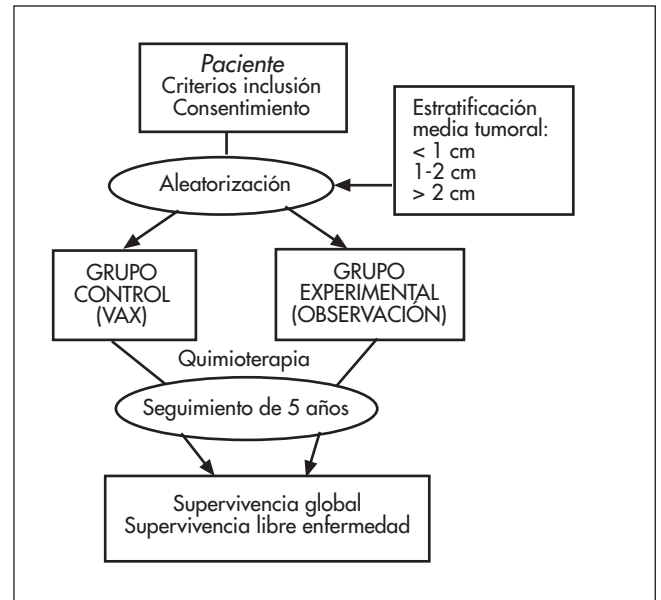


Fig. 1. Procedimiento del estudio.

Para valorar la calidad de vida de las pacientes se estudió la morbilidad postquirúrgica a medio plazo: parámetros sobre morbilidad en la extremidad superior ipsilateral, a los 3 meses y 1 año, como inflamación de la extremidad superior (medida de la circunferencia del brazo, antebrazo y mano en comparación a medidas prequirúrgicas: medidas a 15 cm por encima, 10 cm por debajo del epicóndilo lateral y en la primera comisura de la mano), edema/linfedema subjetivo (comparación con la extremidad contralateral, grados nulo, leve, moderado y severo), dolor (escala de 0 a 10), efecto sobre la fuerza o balance muscular de la extremidad (escala 0 a 5), efecto sobre la movilidad de la articulación del hombro (escala de 0 a 3), efecto sobre la sensibilidad cutánea según grado de sensibilidad (parestesia, disestesia) en las diferentes regiones y efectos sobre la actividad de la vida diaria.

El objetivo de reclutamiento final es de 176 pacientes por brazo (total 352) para conseguir solidez estadística, con los siguientes parámetros prefijados: probabilidad de cometer un error de tipo I un valor de α de 0,05 (bilateral) y de cometer un error de tipo II un valor de β de 0,20.

Para alcanzar esta cifra se propuso un periodo de reclutamiento de las pacientes de 3 años, a la vez que la participación de múltiples centros en el estudio.

El estudio se presentó en el año 2000 a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas de Cataluña que resolvió otorgar ayuda para su financiación durante los 3 primeros años. Sin embargo, la aprobación de los Comi-

tés de Investigación y Ética de los primeros centros que formaron el grupo no llegó hasta 2001, por lo que la primera paciente reclutada fue en enero de 2002.

Ya iniciado el periodo de reclutamiento se consideró oportuno realizar dos modificaciones en el protocolo de estudio inicial: en primer lugar la recomendación de la ecografía axilar previa para obviar la no migración del trazador en la linfogammagrafía y la posibilidad de resultados falsos negativos del ganglio centinela debido a bloqueo adenopático y en segundo lugar, no incluir casos de células tumorales aisladas en el ganglio centinela (grupos de células de tamaño inferior a 0,2 mm), a partir de la redefinición del TNM para cáncer de mama del 2002 (7).

RESULTADOS

Hasta el momento 120 pacientes han dado su consentimiento para participar en el estudio en 15 centros. Cabe decir que el estudio se mantiene activo y en estos momentos se hallan en proceso de incorporación tres centros más (Tabla I).

Tabla I. Centros que participan en el estudio

Centro y procedencia	Año incorporación	Pacientes reclutados
Instituto Oncológico de San Sebastián	2001	38
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona	2001	34
Hospital Universitario Salamanca	2001	10
Instituto Universitario Dexeus de Barcelona	2002	9
Hospital Clínic de Barcelona	2001	6
Hospital del Mar de Barcelona	2001	5
Hospital Sant Pau de Barcelona	2005	4
Hospital de l'Espirit Sant de Santa Coloma de Gramanet	2002	4
Hospital de Mataró	2002	2
Hospital Mutua de Terrassa	2003	2
Hospital Municipal de Badalona	2004	2
Hospital de la Ribera de Alzira	2004	1
Hospital Juan Canalejo de A Coruña	2002	1
Hospital Sant Jaume de Calella	2005	1
Hospital de Txagorritxu de Vitoria	2005	1
Hospital Universitario Virgen Arrixaca de Murcia	2006	
Hospital General de Vic	2006	
Hospital Arnau de Vilanova de Lleida		

Descontando los abandonos (pacientes que una vez consentido y conocido el resultado de la aleatorización rechazaron continuar en el estudio: 7 en el grupo control y 2 en el experimental) permanecen en el estudio 54 pacientes en la rama control y 57 en la experimental. Las características de las pacientes se describen en la tabla II. El único parámetro de interés que ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio ha sido el tamaño tumoral, que ha resultado mayor en el grupo experimental. El tiempo máximo de

Tabla II. Parámetros clínicos de interés y significación estadística. Se ha empleado el test de Student para comparación de medias y la prueba de Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher* para comparación de proporciones

	Experimental	Control	
Edad	51,9 años	53,9 años	p = 0,342
Palpabilidad	39%	51%	p = 0,348
Tamaño tumoral	1,77 cm	1,49 cm	p = 0,026
Tipo histológico ductal infiltrante	89,1%	93,6%	p = 0,501
Grado histológico I/III	88,5%	75,5%	p = 0,051
Invasión linfo-vascular	16,4%	23,7%	p = 0,438
Receptores estrogénicos positivos	78,6%	74,2%	p = 0,9
Receptores progesterónicos positivos	71,0%	73,1%	p = 1
Medida micrometástasis en ganglio centinela	1,29 mm	1,53 mm	p = 0,064

seguimiento es de 47 meses (media = 24, rango de 2 a 47).

En el grupo control se encontraron 8 vaciados axilares positivos: 7 de ellos presentaban únicamente un segundo ganglio afectado (de estos 2 eran micrometástasis); en el octavo caso se encontraron 6 ganglios de tamaño inferior a 1 cm afectados por metástasis. En relación al resultado definitivo de la linfadenectomía en estos pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos, diagnósticos y anatomo-patológicos (Tabla III). Sí se pueden observar algunas diferencias no estadísticamente significativas en la edad de las pacientes, la palpabilidad y tamaño tumoral y la presencia de infiltración linfo-vascular. Respecto al tamaño de la micrometástasis en el ganglio centinela en los casos de linfadenectomías positivas, se encontró que en 6 casos era de 2 mm y en los otros dos casos de 0,20 mm y 0,10 mm (Fig. 2).

En el grupo experimental apareció una recidiva axilar local (por palpación, a los 10 meses de la cirugía prima-

Tabla III. Comparación de los parámetros clínicos de interés según el resultado de la linfadenectomía en el grupo control. Se ha empleado el test de Student para comparación de medias y la prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones

	Linfadenectomía positiva (8 casos)	Linfadenectomía negativa (46 casos)	
Edad	48,5 años	54,8 años	p = 0,205
Palpabilidad	75%	45%	p = 0,238
Medida tumoral	1,62 cm	1,49 cm	p = 0,596
Tipo histológico	100% CDI	94% CDI	p = 1
Grado histológico I/III	75%	72,7%	p = 1
Infiltración linfo-vascular	37,5%	13%	p = 0,118
Receptores estrogénicos positivos	66,7%	73,9%	p = 1
Receptores progesterónicos positivos	66,7%	69,6%	p = 1
Medida micrometástasis en el ganglio centinela	1,41 mm	1,55 mm	p = 0,605

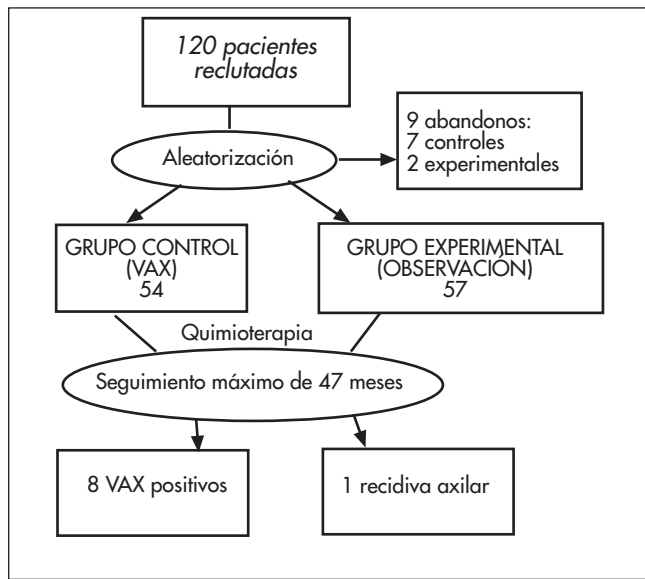


Fig. 2. Resultados preliminares.

ria, siendo el único ganglio afectado en el vaciado axilar posterior). La paciente se encuentra libre de enfermedad un año después de la reintervención.

No se ha producido ninguna otra recidiva locorregional ni a distancia en ninguno de los dos brazos del estudio.

El estudio de la morbilidad postquirúrgica se ha completado en 20 pacientes del grupo experimental y en 22 del grupo control. No se observó ningún caso de linfedema en la extremidad homolateral a la cirugía, aunque sí un caso de edema leve tras vaciado axilar. En este sentido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medidas circunferenciales de la extremidad superior (Fig. 3). Tampoco se registró ningún tipo de complicación que supusiera un decremento de la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, sí se constataron

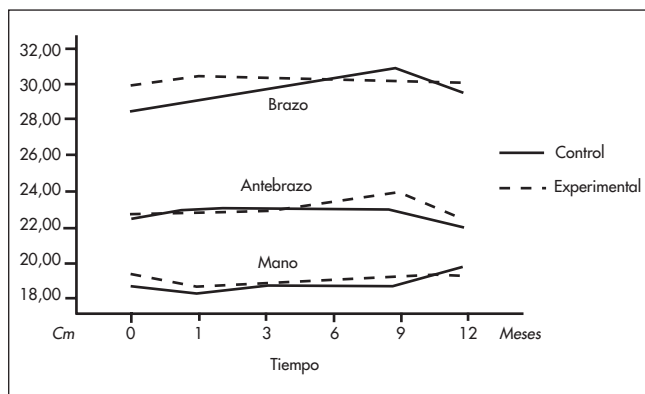


Fig. 3. Evolución de las medidas circunferenciales de la extremidad superior homolateral a lo largo del primer año tras la cirugía de mama. Se ha utilizado el test de Student para comparación de las medidas registradas en los diferentes tiempos.

peores parámetros de morbilidad postquirúrgica durante el año de seguimiento, como dolor, valoración del balance muscular y de la movilidad de la articulación, así como la sensibilidad en la extremidad afecta, en el grupo control respecto al grupo experimental (Tabla IV).

Tabla IV. Morbilidad postquirúrgica

	Experimental		Control	
	Intensidad	n = 20	Intensidad	n = 22
Edema		-	Leve	1
Dolor (0-10)	1	1	1-3	8
			5	2
Balance muscular (0-5)		-		-
Movilidad del hombro (0-3)		-		-
Sensibilidad				
Parestesias			Brazo	18
			Hombro	6
Disestesias	Tórax	2	Brazo	3
			Hombro	3
Actividad vida diaria		-		-

DISCUSIÓN

La práctica de la detección y biopsia del ganglio centinela ha revertido, en general, en una mejoría de la calidad de vida de las pacientes y en un mejor estadificación de la enfermedad, además posiblemente ha supuesto un impacto económico positivo para el sistema de salud. No obstante, en casos en los que se halla una micrometástasis en el ganglio centinela se plantean dudas, en tanto en cuanto a su significado clínico, como en cuanto a la conducta a seguir, ya que mayoritariamente esta micrometástasis se diagnostica en el estudio definitivo anatómico-patológico, y por tanto, el vaciado axilar requeriría de una reintervención.

El presente ensayo clínico se diseñó con el fin de intentar contestar a la pregunta de si es necesario reintervenir a las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela.

El hallazgo de un 14% de vaciados positivos en el grupo control es superior a las tasas de falsos negativos encontrados en las series de validación, que en estudios multicéntricos se ha hallado entre 7,1 y 12,9% siendo considerablemente más bajo, generalmente del 5%, en instituciones con suficiente experiencia (8-11). Pero creemos que no debe sorprender puesto que se trata de un grupo de pacientes de mayor riesgo en las que ya existía una afectación, al menos micrometastásica de la axila.

Esta cifra se muestra de acuerdo con los resultados expuestos por el metaanálisis publicado en 2004, la revisión más amplia en estos momentos (8). Se trata de un análisis sistemático con criterios de calidad de 25 estudios publicados entre 1999 y 2003. En un total de 789 pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela (muestras

comprendidas entre 7-110 pacientes), 156 pacientes (19,8%) presentaron ganglios no centinelas afectados. Si la estimación se realizaba sobre los estudios de mayor calidad el porcentaje disminuía a un 15% (95% i.c.: 11 a 20).

En esta revisión no tuvo cabida un trabajo publicado con posterioridad, en 2004 (12), en el que se halló afectación axilar en 4 de 20 pacientes con micrometástasis de tamaño inferior a 1 mm en el ganglio centinela, ni un estudio finlandés más reciente, de 2005 (13), en el que se encontró afectación axilar en 22 de 84 pacientes con micrometástasis.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínico-patológicos del grupo control que pudieran seleccionar al grupo de mayor riesgo de afectación axilar más allá del ganglio centinela, probablemente por tamaño insuficiente de la muestra. Sin embargo, sí se ha observado una tendencia que apunta a una edad más joven, a un mayor tamaño del tumor y a la afectación linfo-vascular como posibles factores predictivos. En este sentido estos resultados concuerdan con los datos aportados por el metaanálisis (8) y con otros más recientes como los publicados por el Instituto Europeo de Oncología de Milán (14).

Probablemente por insuficiente tamaño muestral en estos momentos del estudio, nosotros no hemos encontrado relación con el tamaño de la micrometástasis en el ganglio centinela, como sí ha presentado en una publicación previa del grupo milanés (15), que apunta un mayor riesgo de afectación axilar cuando el tamaño de la micrometástasis hallada es superior a 1 mm. Sorprendentemente, encontramos un caso de afectación por células tumorales aisladas (tamaño de 0,10 mm) reclutado al inicio del estudio antes de que este grupo de pacientes se excluyera del ensayo, que sí resultó con vaciado axilar positivo. Finalmente, no se ha hallado relación con el carcinoma de tipo lobulillar como se ha descrito recientemente (16).

La única recidiva axilar encontrada en el grupo experimental resulta en una tasa de recidiva baja de 1,75%, comparable e incluso inferior a las tasas publicadas tras vaciado axilar reglado que varían entre 0-3% (17), pero impone la necesidad de un seguimiento minucioso de la axila conservada.

No conocemos estudios publicados que hayan abordado el tema desde el punto de vista del seguimiento, y mientras que se está a la espera de que se publiquen los resultados del ensayo clínico Z0011 esponsorizado por el *American College of Surgeons Oncology Group*, la pregunta probablemente más importante es cuán largo es el periodo de riesgo de recurrencia axilar en estos pacientes.

Nuestro estudio no ha terminado. Ni el número de pacientes reclutados, ni el tiempo de seguimiento de 47 meses son suficientes para llegar a conclusiones clínicamente relevantes. A pesar del tiempo transcurrido, consideramos que tenemos margen suficiente para proseguir ya que la cuestión planteada sigue siendo plenamente vigente.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a todos los investigadores de los diferentes centros participantes (Anexo 1). Estudio parcialmente financiado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigación Médica de Cataluña. 048/13/2000AATRM.

Anexo 1. Equipo Investigador

Investigador principal

Manuel Fraile López-Amor
Servei de Medicina Nuclear
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n
08916 Badalona

Coordinadora

Montserrat Solà Suarez
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Investigadores

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Antonio Mariscal Martínez
Eva María Castellà Fernández
Mariona Llatjós Sanuy
Miquel Rull Lluch
Francisco Julián Ibáñez
Fernando Fuster Servet
Mireia Margelí Vila
Rosa Ballester Alabau
Montserrat Solà Suárez
Virginia Vallejos Arroyo
María Teresa Pascual Soria
Martín Domínguez Blasco

Hospital Clínic de Barcelona

Sergi Vidal Sicart
Blanca Farrus Lucaya
Gabriel Zanón Navarro
Martín Velasco Romera
Meritxell Bellet Ezquerro
Montserrat Muñoz Mateu
Pedro Luis Fernández Ruiz

Instituto Oncológico de San Sebastián

José Antonio Alberro Adúriz
Isabel Pericás O'Callaghan
Pilar Santesteban Sainz de Vicuña

Instituto Universitario Dexeus

Rafael Fabregas Xaudaró
Carmen Ara Pérez
María Teresa Cusidó Gimferrer

Hospital del Mar de Barcelona

Ignasi Tusquets Trias de Bes
Jordi Solsona Martínez
Josep María Corominas Torres

Anexo 1. Equipo Investigador (continuación)

Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona	Antonio Moral Duarte Enric Capdevila Vilamajo Agustí Barnadas Molins
Hospital Universitario de Salamanca	Manuel Ramos Boyero
Hospital de Mataró, Barcelona	Josep Maria Gubern Nogués María Isabel Nieto López
Althaia (Xarxa Assistencial de Manresa)	Pere Culell Oliveras Jordi Tarazona ventura Alba Tubau Rosell
Hospital Municipal de Badalona, Barcelona	Pere Deulofeu Quintana Julio Garrido Corchón Ana Alcaide Garriga
Hospital de l'Espirit Sant de Santa Coloma de Gramanet	Joan Janer Torné
Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona	Enrique Veloso Veloso Antonio García Fernandez Mercè Piqueras Viralta
Hospital Sant Jaume de Calella, Barcelona	Pere Puig Gris Xavier Mira Alonso
Hospital de Txagorritxu, Vitoria	José Luis de Pablo Lozano
Hospital de la Ribera de Alzira, Valencia	Blas Ballester Sapiña
Hospital Juan Canalejo de A Coruña	Benigno Acea Nebriil
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia	Antonio Piñero Madrona Francisco Nicolás Ruiz
Hospital General de Vic, Barcelona	Constantí Serra Genís
Hospital Arnau de Vilanova de Lleida	Edelmiro Iglesias Martínez

BIBLIOGRAFÍA

1. Reitgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Frenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220: 759-67.
2. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 3: 394-401.
3. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated cells and micrometastases. *Cancer* 1999; 86: 2668-73.
4. Shreiber RH, Pendas S, Kunn, Reitgen DS, Shons AR, Berman C, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 95-101.
5. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-6.
6. 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: 536-41.
7. Sobin LH, Wittekind C, editores. *International Union Against cancer. TNM Clasificación of Malignant Tumours (6th ed.)*. Wiley-Liss: New York, 2002.
8. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-52.
9. Fraile M, Rull M, Alastrué A, Castellà E, Barnadas A. False-negative rates in sentinel-node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 774.
10. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11 (6): 701-5.
11. Cserni G, Amendoina I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussoleti G, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *European Working Group for Breast Screening Pathology. Eur J Cancer* 2003; 39: 1654-67.
12. Sadi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Non-sentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surgeon* 2004; 70: 101-5.
13. Leidenius MHK, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KAJ, et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 13-8.
14. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzaro G, Paganelli G, Maisonneuve P, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2004; 103: 492-500.
15. Viale G, Maiorano E, Mazzaro G, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1378-22.
16. Ganaraj A, Kuhn JA, Jones RC, Grant MD, Andrews VR, Knox SM, et al. Predictors for non sentinel involvement in breast cancer patients with micrometastases in the sentinel node. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003; 16: 3-6.
17. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1491-512.