

Metástasis en ganglios axilares no centinelas asociada con micrometástasis en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasivo

J. Jiménez Anula¹, D. Martín Salvago², C. Ureña Tirao¹, A. Ramiro Sánchez¹, A. Reguera Teba¹, B. Dueñas Rodríguez¹

¹Servicio de Cirugía General. Unidad de Patología Mamaria. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Médico-Quirúrgico. Jaén

RESUMEN

Objetivos: Determinar la frecuencia de metástasis en ganglios no centinelas en pacientes con micrometástasis en ganglio centinela e identificar factores predictivos de metástasis en ganglios no centinelas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama en las que se realizó linfadenectomía axilar por micrometástasis en ganglio centinela. Se estudiaron características clínicas (edad, tamaño tumoral clínico, estadio clínico, quimioterapia neoadyuvante) e histopatológicas (tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, Herceptest® e invasión linfovascular). Se estudió la relación entre la afectación tumoral de ganglios no centinelas y las variables estudiadas.

Resultados: En 18 pacientes se practicó linfadenectomía axilar por micrometástasis en ganglio centinela. Cuatro (22%) presentaron metástasis en ganglios no centinelas. Tras la linfadenectomía, la clasificación ganglionar pasó de pN1(mic)gc a pN1a en dos casos, a pN2a en un caso y en otra paciente se mantuvo pN1(mic). El análisis bivariable no encontró relación entre la afectación tumoral de ganglios no centinelas y las características clínicas e histopatológicas.

Conclusiones: La linfadenectomía cambió la estadificación de los ganglios axilares en el 17% de los casos. No se encontró relación entre la afectación de ganglios no centinelas y las características clínicas e histopatológicas.

Palabras clave: Ganglio centinela. Micrometástasis. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Aims: To determine the frequency of metastases in non-sentinel lymph nodes of patients with sentinel lymph node micrometastases and to identify predictive factors for metastatic disease in non sentinel nodes from infiltrating breast cancer patients.

Material and methods: A set of patients with infiltrating breast cancer and micrometastases in sentinel lymph node biopsy was retrospectively followed-up. Clinical (age, tumor size, clinical stage, neoadjuvant therapy) and histopathological (pathological tumor size, histologic type and grade, hormone receptor and HER-2 status and lymph-vascular invasion) were recorded as well as metastases size. The relationship between these factors was studied.

Results: Axillary lymphadenectomy was performed in 18 cases with sentinel lymph node micrometastases and metastases were identified in 4 (22%) of them. Node staging shifted from pN1(mic)sn to pN1a in two cases, to pN2a in one, and not modified in one case. Bivariate analysis did not find relationship between tumoral affection of non sentinel lymph nodes and clinical and pathological features.

Conclusion: In our sample lymphadenectomy changed node staging in 17% of the cases. No relationship between clinicopathological features and non sentinel node affection was found.

Key words: Sentinel lymph node. Micrometastases. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La introducción en la práctica clínica de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Actualmente, esta técnica es el método más adecuado para la estadificación de la enfermedad en

Recibido: 12-05-11.
Aceptado: 06-08-11.

Correspondencia: Juan Jiménez Anula. Servicio de Cirugía General. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Médico-Quirúrgico. Avda. del Ejército Español, 10. 23007 Jaén. e-mail: jimenezanula@hotmail.com

pacientes con axilas clínicamente negativas (1). La biopsia selectiva del ganglio centinela permite un análisis histopatológico más meticuloso y, en consecuencia, se ha incrementado la identificación de metástasis de pequeño tamaño (células tumorales aisladas y micrometástasis). La sexta edición de la *American Joint Committee on Cancer Staging for Breast Cancer* ha introducido modificaciones considerando el tamaño de las metástasis en el ganglio centinela (2). La afectación tumoral de los ganglios linfáticos se clasifica según el tamaño de la metástasis: macrometástasis ($\geq 2,0$ mm), micrometástasis ($> 0,2$ mm y $< 2,0$ mm) y células tumorales aisladas ($\leq 0,2$ mm). Se corresponde la clasificación ganglionar pN1 con macrometástasis, pN1(mi) con micrometástasis y pN0(i+) con células tumorales aisladas (3). La implantación del método OSNA (*one-step nucleic acid amplification*) ha supuesto una forma más fiable de realizar el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela ya que es un procedimiento objetivo, reproducible y estandarizado (4). Este método elimina la posibilidad de falsos negativos porque estudia el ganglio en su totalidad, sin pérdida de tejido, y evita la variabilidad interobservadores. El valor pronóstico de las micrometástasis en el ganglio centinela es motivo de controversia, lo que se traduce en falta de consenso en cuanto al manejo de la axila y a la indicación del tratamiento sistémico adyuvante (5). Los objetivos de este estudio son: investigar la incidencia de micrometástasis en la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasivo; determinar la frecuencia de afectación metastásica de los ganglios linfáticos no centinelas en pacientes con micrometástasis en ganglio centinela y, finalmente, identificar factores predictivos de afectación neoplásica de los ganglios linfáticos no centinelas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se han estudiado de forma retrospectiva las pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama en las que se realizó linfadenectomía axilar por micrometástasis en el ganglio centinela, tratadas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén, entre mayo de 2005 y octubre de 2010. El diagnóstico de carcinoma infiltrante se estableció preoperatoriamente mediante biopsia con aguja gruesa (BAG). Se indicó biopsia selectiva de ganglio centinela en axilas clínicamente negativas, estudiadas mediante ecografía y cuando esta era sospechosa, además de punción-aspiración con aguja fina para confirmar su negatividad. Se han excluido del estudio las pacientes con carcinoma *in situ*. En cada caso se han estudiado características clínicas: edad, tamaño tumoral clínico, estadio clínico, quimioterapia neoadyuvante; y características histopatológicas del tumor: tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, receptores estrogénicos, receptores de progesterona, Herceptest® (Dako, Carpintería, California) e

invasión linfovascular. En la pieza de linfadenectomía se identificaron los ganglios con afectación tumoral y se determinó el tamaño de las metástasis.

Técnica de localización del ganglio centinela

La localización del ganglio centinela se realizó mediante linfogammagrafía utilizando ^{99m}Tc -nanocoloides de albúmina (tamaño 10-100 nm). La administración del radiofármaco se realizó mediante inyección peritumoral en lesiones palpables, inyección intratumoral dirigida por ecografía en lesiones no palpables, o vía periareolar en tumores multifocales y multicéntricos.

La localización intraoperatoria del ganglio centinela se llevó a cabo con una sonda *Gamma Finder II*.

Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

Desde mayo de 2005 hasta septiembre de 2009 el análisis intraoperatorio del ganglio centinela se realizó mediante el estudio citológico de improntas y raspados citológicos, y el estudio histológico tras la inclusión de todas las secciones del ganglio en congelación para la realización de cortes histológicos, que se tiñen con hematoxilina-eosina (HE). El análisis definitivo postoperatorio de los ganglios negativos, una vez fijado el tejido en formaldehído e incluido en parafina, consistía en realizar cortes seriados cada 200 micras alternando un corte para HE y un corte para estudio inmunohistoquímico de citoqueratina (CK AE1/AE3), que se llevaba a cabo solo en aquellos casos en los que en la HE no se observaba infiltración neoplásica. Desde su implantación en septiembre de 2009, el procesamiento intraoperatorio del ganglio centinela se llevó a cabo mediante el método OSNA que utiliza la tecnología RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification*) para medir de forma semicuantitativa y cualitativa el número de copias de ARNm de citoqueratina 19 (CK19) presentes en el ganglio linfático (4). Para ello fue necesaria la determinación previa de la expresión de CK19 en el tumor primario (estudiada en la BAG) y un peso del ganglio mayor de 50 mg. En aquellos casos en que el tumor no expresaba CK19 o el peso de ganglio fue menor de 50 mg se llevó a cabo un estudio cito-histológico convencional según el protocolo antes descrito.

Interpretación diagnóstica

—*Método OSNA*: macrometástasis cuando el número de copias de ARNm de CK19 es ≥ 5.000 , micrometástasis cuando el número de copias es ≥ 250 y < 5.000 , y ganglio negativo cuando el número de copias es < 250 (6).

—*Método convencional*: siguiendo la clasificación de la AJCC, se considera macrometástasis cuando al menos un

nido tumoral es > 2 mm, micrometástasis ganglionar cuando el nido tumoral es > 0,2 y ≤ 2 mm, células tumorales aisladas cuando ningún nido tumoral es > 0,2 mm y ganglio negativo cuando no se detectan células tumorales (3).

Estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos de la linfadenectomía axilar

De cada uno de los ganglios se realizó un estudio macroscópico con cortes seriados cada 2 mm e inclusión de un corte representativo de cada ganglio. Una vez fijados e incluidos en parafina se obtuvo un corte de HE de cada bloque histológico y, en casos de duda diagnóstica, cortes seriados de HE y cortes para estudio mediante CK.

Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico se ha elaborado una base de datos donde se recogen las variables del estudio. Posteriormente se han analizado estas variables con el programa estadístico SPSS 15.0. En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables. Las variables cualitativas se presentan como distribución de frecuencias (número de casos y porcentaje). Las variables cuantitativas se presentan con la media, rango y desviación típica. A continuación se ha realizado un análisis bivalente para estudiar la relación entre la afectación tumoral de los ganglios linfáticos no centinelas y las características clínicas e histopatológicas del tu-

mor: se ha calculado el test chi-cuadrado o Fisher para variables cualitativas y el test no paramétrico Mann-Whitney para variables continuas, más apropiado debido al número escaso de casos. En todos los casos se ha considerado un nivel de significación de 0,05. Dado el tamaño de la muestra y los resultados obtenidos en el análisis bivalente, no se realizó análisis multivariante.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizó BSGC en 423 pacientes con carcinoma infiltrante. En 303 casos (72%) el ganglio centinela fue negativo para células malignas, 9 pacientes (2%) presentaron células tumorales aisladas, en 93 casos (22%) se detectaron macrometástasis y en 18 pacientes (4%) el ganglio centinela estaba afectado por micrometástasis (Fig. 1). Para el estudio se incluyeron las 18 pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela. En 11 casos el estudio del ganglio centinela se realizó mediante cortes intraoperatorios en congelación y posterior estudio seriado del ganglio con HE y técnicas de inmunohistoquímica, y en 7 casos se utilizó el método OSNA. Los ganglios afectados por micrometástasis supusieron el 16% de los ganglios centinelas con afectación tumoral. La edad de las pacientes fue de 52 ± 12 años. En la tabla I se describen las características clínicas e histopatológicas de la muestra. En 10 casos en los que el tamaño tumoral clínico fue mayor de 3 cm (medidos mediante mamografía/ecografía) se indicó quimioterapia neoadyuvante. En todos los casos, para el tratamiento del tumor

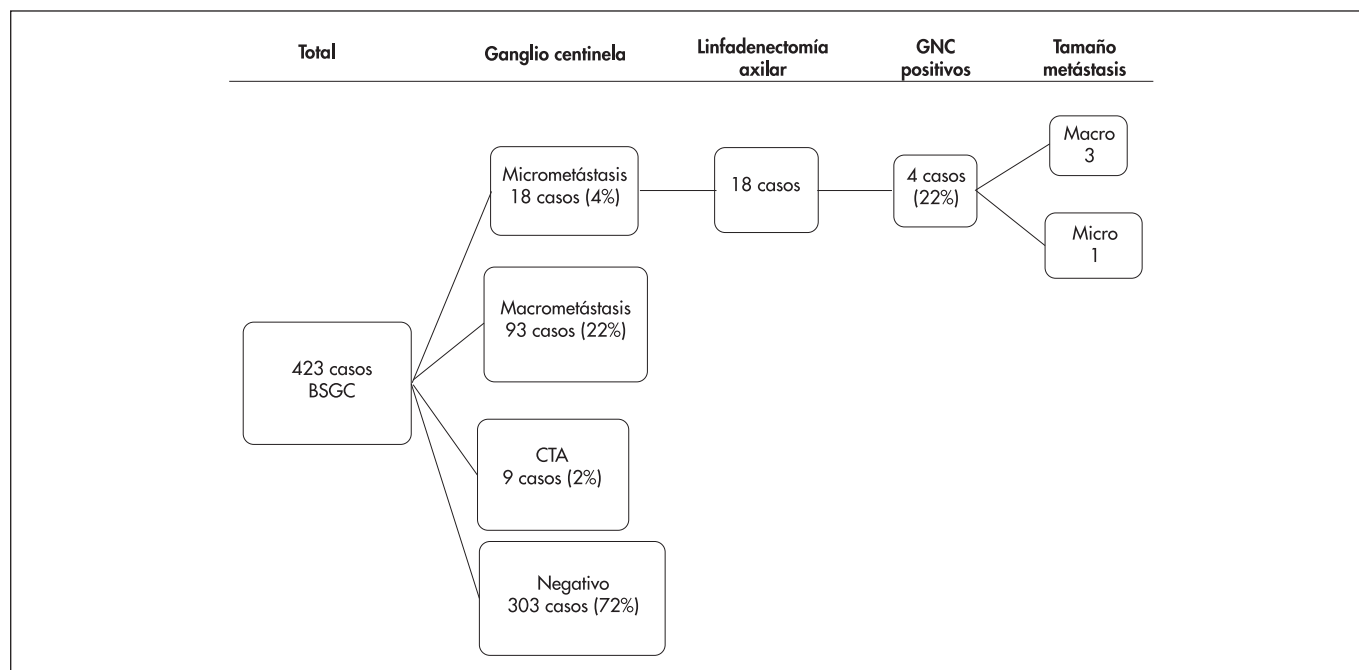


Fig. 1. Resultados del estudio del ganglio centinela y hallazgos en la linfadenectomía en los casos de micrometástasis (BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; CTA: células tumorales aisladas; GNC: ganglios no centinelas).

Tabla I. Características clínicas e histopatológicas de la muestra

Variable	Categoría	n°	%
Edad	< 45 años	7	39
	≥ 45 años	11	61
Tc	1	7	39
	2	9	50
	3	2	11
Estadio clínico	I	7	39
	IIA	9	50
	IIIB	2	11
Qt neoadyuvante	Sí	10	56
	No	8	44
Tipo histológico	Ductal infiltrante	16	89
	Lobular infiltrante	2	11
Grado histológico	I	4	22
	II	10	56
	III	4	22
RE	Positivo	16	89
	Negativo	1	6
	Perdidos	1	5
RP	Positivo	15	83
	Negativo	2	11
	Perdidos	1	6
Herceptest	Positivo	1	6
	Negativo	16	88
	Perdidos	1	6
Invasión linfovascular	Sí	5	28
	No	8	44
	Perdidos	5	28
Tp	0	1	5
	1	13	73
	2	4	22

Tc: tamaño tumoral clínico; Tp: Tamaño tumoral patológico; RE: receptores estrogénicos; RP: receptores de progesterona; Qt: quimioterapia.

primario se realizó cirugía conservadora (tumorectomía/cuadrantectomía). En las 18 pacientes se practicó linfadenectomía axilar, en cuatro de las cuales (22%) se identificó afectación de ganglios linfáticos no centinelas: en dos casos se identificó un ganglio afecto, en un caso fueron dos los ganglios no centinelas con metástasis y en una paciente se aislaron 5 ganglios metastásicos. En tres de los cuatro casos los ganglios no centinelas presentaron macrometástasis y en un caso la afectación fue por mi-

crometástasis (Fig. 1). Tras la linfadenectomía axilar, la clasificación ganglionar pasó de pN1(mic)gc a pN1a en dos casos, a pN2a en un caso y en otra paciente se mantuvo pN1(mic). En el análisis bivalente no se encontró relación entre la afectación tumoral de los ganglios no centinelas y las características clínicas (edad, tamaño tumoral clínico, estadio clínico, quimioterapia neoadyuvante) e histopatológicas del tumor (tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, receptores estrogénicos, receptores de progesterona, Herceptest®, invasión linfovascular) (Tabla II).

DISCUSIÓN

En nuestra serie la frecuencia de micrometástasis en ganglio centinela fue el 16% de los ganglios centinelas con afectación tumoral. Nuestros resultados se sitúan en el límite inferior del rango de valores de los estudios consultados, que van desde el 17% (7) al 49% (8) de los ganglios centinelas afectados. Esta variabilidad de resultados guarda relación con el protocolo de procesamiento del ganglio centinela de los distintos grupos de trabajo. El empleo de técnicas inmunohistoquímicas y de PCR, como el método OSNA, incrementan la posibilidad de detectar nidos tumorales ya que son métodos más sensibles que la HE. Bernet y cols. (9) en un estudio multicéntrico nacional, concluyen que el método OSNA es una técnica con alto grado de sensibilidad (98,2%) y especificidad (94,8%) y es una alternativa al método convencional, para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela. En nuestro estudio el 22% de los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela presentan metástasis en los ganglios no centinelas identificados tras la linfadenectomía axilar. Se debe tener en cuenta que 10 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y, aunque el análisis bivalente no encuentra relación entre esta y la afectación de ganglios no centinelas, la respuesta ganglionar al tratamiento conlleva un aumento de la tasa de axilas negativas tras la linfadenectomía.

Estos resultados coinciden con las conclusiones del meta-análisis publicado por Cserni y cols. (10), que sitúa en torno al 20% la tasa de metástasis en ganglios no centinelas en las pacientes con metástasis de bajo volumen (micrometástasis más células tumorales aisladas) en el ganglio centinela. En la literatura consultada, la tasa de metástasis en ganglios no centinelas oscila entre el 12% (11) y el 27% (7) de las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela. El valor pronóstico de las micrometástasis en el ganglio centinela es motivo de controversia. Los trabajos que estudian su relación con la supervivencia y recurrencia de la enfermedad comunican resultados contradictorios, lo que se traduce en falta de consenso en cuanto al manejo de la axila y al papel del tratamiento sistémico adyuvante en estas pacientes (5,12). En este punto destacamos los resultados del estudio MIRROR

Tabla II. Relación entre la afectación tumoral de los ganglios no centinelas y las características clínicas e histopatológicas del tumor

	Linfadenectomía axilar		p
	No metástasis	Metástasis	
<i>Edad</i>			
< 45 años	4 (29%)	3 (75%)	p = 0,245
≥ 45 años	10 (71%)	1 (25%)	
<i>Tc</i>			
1	6 (43%)	1 (25%)	p = 0,480
2	6 (43%)	3 (75%)	
3	2 (14%)	0	
<i>Tp</i>			
0	1 (7%)	0	p = 0,857
1	10 (72%)	3 (75%)	
2	3 (21%)	1 (25%)	
<i>Estadio clínico</i>			
I	6 (43%)	1 (25%)	p = 0,480
IIA	6 (43%)	3 (75%)	
IIB	2 (14%)	0	
<i>Qt neoadyuvante</i>			
No	6 (43%)	2 (50%)	p = 1,000
Sí	8 (57%)	2 (50%)	
<i>Tipo histológico</i>			
Ductal infiltrante	13 (93%)	3 (75%)	p = 0,405
Lobular infiltrante	1 (7%)	1 (25%)	
<i>Grado histológico</i>			
I	3 (22%)	1 (25%)	p = 0,968
II	8 (57%)	2 (50%)	
III	3 (21%)	1 (25%)	
<i>RE</i>			
Negativo	1 (8%)	0	p = 1,000
Positivo	12 (92%)	4 (100%)	
<i>RP</i>			
Negativo	2 (15%)	0	p = 1,000
Positivo	11 (85%)	4 (100%)	
<i>Herceptest</i>			
Negativo	12 (92%)	4 (100%)	p = 1,000
Positivo	1 (8%)	0	
<i>Invasión linfovascular</i>			
No	6 (60%)	2 (67%)	p = 1,000
Sí	4 (40%)	1 (33%)	

Tc: tamaño tumoral clínico; Tp: Tamaño tumoral patológico; RE: receptores estrogénicos; RP: receptores de progesterona; Qt: quimioterapia.

(*Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust Or Rubbish?*), con una muestra de 2.707 pacientes, comunicados por de Boer y cols. (13). Este estudio concluye que el riesgo de recidiva loco-regional y metástasis a distancia, a los cinco años, es significativamente mayor en la cohorte de pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en ganglios axilares que en la de pacientes con ganglios axilares negativos. Así mismo, el intervalo libre de enfermedad es significativamente mayor en el grupo de pacientes con células tumorales aisladas en ganglios axilares que en las pacientes

que presentan micrometástasis. La decisión de realizar o no linfadenectomía axilar se fundamenta en la tasa de afectación metastásica de ganglios no centinelas y, por tanto, en la valoración del riesgo de recidiva loco-regional si no se completa la disección axilar. En este sentido, Pernas y cols. (14) estudian, de forma prospectiva, un grupo de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela sin linfadenectomía, que reciben quimioterapia postoperatoria indicada en pacientes con afectación ganglionar N1. A los 5 años de seguimiento no encuentran ninguna recidiva axilar, por lo que concluyen que se puede evitar la linfadenectomía en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela que reciben quimioterapia adyuvante. El ensayo clínico Z0011 del American College of Surgeons Oncology Group ha demostrado una recaída regional idéntica en pacientes sometidas a linfadenectomía o seguimiento cuando el ganglio centinela se encontraba afectado y se sometían a radioterapia y quimioterapia adyuvante (15). Similares resultados obtienen Langer y cols. (16) en pacientes con tumores < 3 cm y ganglio centinela con micrometástasis en las que no se completa la disección axilar. A los 6 años de seguimiento no detectaron ningún caso de recidiva loco-regional ni metástasis a distancia. Estos autores sugieren que en este grupo de pacientes se puede evitar la linfadenectomía axilar. Son escasos los estudios que aportan datos acerca del tamaño de las metástasis identificadas en los ganglios no centinelas. En nuestra serie, en tres de los cuatro pacientes con afectación tumoral de los ganglios no centinelas se identificaron macrometástasis (13% de las pacientes con micrometástasis en ganglio centinela). Similares resultados encontramos en los trabajos que estudian este dato, los cuales sitúan la tasa de macrometástasis en ganglios no centinelas en torno al 15% de las pacientes con micrometástasis en ganglio centinela a las que se practicó linfadenectomía axilar (7,17). Estos datos indican que la no realización de linfadenectomía axilar en estas pacientes conllevaría la infraestadificación de los ganglios axilares, aproximadamente, en el 15% de los casos. Por otro lado, aunque el valor pronóstico de las micrometástasis sea discutible, la presencia de macrometástasis en ganglios axilares es el factor con mayor valor predictivo de recidiva y supervivencia en el cáncer de mama. A partir de estas evidencias, la American Society of Clinical Oncology recomienda la práctica de linfadenectomía axilar en pacientes con micrometástasis en ganglio centinela (18). En el presente trabajo hemos estudiado el valor predictivo de afectación de los ganglios no centinelas de factores clínicos (edad, tamaño tumoral clínico, estadio clínico) e histopatológicos (tamaño tumoral patológico, tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, Herceptest, invasión linfovascular). No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre ninguno de estos factores y la presencia de metástasis en ganglios no centinela. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por Menes y cols. (8), que encuentran que el único factor predictivo de afectación

de los ganglios no centinelas es el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela. Sin embargo, estudios de cohortes (11) y estudios retrospectivos multicéntricos (19) o de base poblacional (20) coinciden en identificar la edad, tamaño tumoral patológico, grado histológico e invasión linfovascular como factores pronósticos de afectación de los ganglios no centinelas. Estos estudios concluyen que los pacientes mayores de 60 años, con tumores menores de 20 mm, de bajo grado histológico y ausencia de invasión linfovascular, tienen bajo riesgo de presentar afectación de los ganglios no centinelas y, por tanto, en este grupo de pacientes se puede evitar de forma segura la linfadenectomía.

En conclusión, el 22% de las pacientes de la muestra estudiada presentaron metástasis en ganglios linfáticos no centinelas. La linfadenectomía cambió la estadificación de los ganglios axilares en el 17% de los casos. No se encontró relación entre la afectación tumoral de los ganglios no centinelas y las características clínicas e histopatológicas estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2010;23:201-8.
- Greene FL, Page SL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
- Singletery SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37-51.
- Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol R, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2562-7.
- Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EVE, Bongers V, Ruitenbergh HJM, Perre CI, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009;20:41-8.
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:4807-16.
- 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;208:333-40.
- Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, Constantino J, Estabrook A, Smith SR. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:323-7.
- Bernet L, Cano R, Martínez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58:863-9.
- 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.
- Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, Mignotte H, Esterni B, Jacquemier J, et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *EJSO* 2009;35:690-5.
- Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4679-84.
- De Boer M, van Deurzen Ch, van Dijk JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases and isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-63.
- Pernas S, Gil M, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010;17:772-7.
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-32.
- Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Harder F, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3366-74.
- van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OM, Oldenburg HSA, Rutgers EJ, Kroon BBR. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006;107:467-71.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
- Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet Ph, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement—Groupe Des Chirurgiens De La Federation Des Centres De Lutte Contre Le Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1814-22.
- Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Arch Surg* 2010;145:161-6.