

## Artigo Original/Original Article

### Avaliação dos resultados da biópsia do gânglio sentinela no carcinoma da mama

### Analysis of the results from sentinel lymph node biopsy in breast cancer

Sofia Saleiro\*, Ana Cláudia Rodrigues\*, Cristina Frutuoso\*\*, Carlos Guerra\*\*, Carlos Coimbra\*\*, Natália Amaral\*\*\*, Carlos Freire-de-Oliveira\*\*\*\*

*Hospitais da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

#### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the results of sentinel lymph node (SLN) biopsy in breast cancer carried out in our department, in particular identification rates, safety of the technique and factors affecting its success.

**Material and methods:** A retrospective evaluation of 174 patients with breast cancer submitted to SLN technique between August 2003 and December 2006 was performed. All patients with breast cancer T1 and T2 smaller than 3 cm and in situ ductal carcinoma were included.

**Results:** Detection rates of SLN by preoperative lymphoscintigraphy was 97%. Perioperative identification of SLN was performed with blue dye and radiocolloid and the detection rate was 97,6%. Global identification rate of SLN was 94,3% and this was dependent on the technique (blue dye and radiocolloid, 78%, radiocolloid, 18% and blue dye 2%). The combination of preoperative lymphoscintigraphy, blue dye and radiocolloid increased SLN identification rates. Medium number of SLNs removed during surgery was 2.3. Histological examination of SLNs in the 163 patients where these were detected and removed, revealed metastatic lesions in 12% of cases.

**Conclusions:** SLN biopsy has excellent rates of identification which may allow for a better staging of the disease.

**Key words:** Breast cancer; sentinel lymph node; identification rate.

#### INTRODUÇÃO

O estado anatomo-patológico dos gânglios linfáticos axilares é o indicador de prognóstico mais importante em doentes com carcinoma da mama; é essencial para o correcto estadiamento da doença e com influência na escolha do tratamento sistémico adjuvante<sup>1,2,3</sup>.

\*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia

\*\*\*Chefe de Serviço de Ginecologia

\*\*\*\*Director do Serviço de Ginecologia - Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Tradicionalmente, a linfadenectomia axilar fazia parte do tratamento do cancro da mama. O interesse terapêutico deste procedimento é discutível mas a maioria dos clínicos concorda com a necessidade de o realizar para estadiamento<sup>3,4</sup>. Tem-se questionado, ultimamente, a sua utilidade dado que não altera a progressão loco-regional da doença<sup>3</sup>.

Com os programas de rastreio e o uso mais frequente da mamografia, aumentou o número de casos de cancro da mama diagnosticados em fases iniciais e com gânglios axilares negativos<sup>1,5</sup>. Consequente-

mente, surgiu a necessidade de avaliar outros procedimentos de estadiamento para doentes com gânglios axilares clinicamente negativos.

A biópsia do gânglio sentinela (GS) tem ganho interesse crescente no cancro da mama, desde que Morton e colaboradores demonstraram a sua acuidade de diagnóstico de metástases ganglionares no melanoma<sup>4</sup>. Esta técnica permite acesso ao primeiro gânglio de drenagem do tumor primário na pesquisa de doença metastática<sup>3,4,6</sup>. Teoricamente, se o GS for negativo, os restantes gânglios da rede linfática serão negativos. Evita-se, deste modo, o esvaziamento ganglionar completo nas doentes sem evidência de metastização.

Este estudo foi precedido por uma fase de aprendizagem que decorreu entre Novembro de 1999 e Julho de 2003. Foram incluídas 56 doentes com cancro da mama e foi realizada biópsia do GS e esvaziamento axilar completo.

O objectivo deste estudo foi avaliar os resultados da biópsia do GS no cancro da mama no Serviço, no período entre Agosto de 2003 e Dezembro de 2006, em particular a taxa de identificação do GS, o valor do estudo extemporâneo anatomo-patológico e as características das peças de esvaziamento axilar após exérese de GS positivo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas as doentes com cancro da mama submetidas a biópsia do GS no nosso Serviço entre Agosto de 2003 e Dezembro de 2006 (n=174). Neste serviço são propostas para biópsia do GS as doentes com carcinoma da mama com menos de 3 cm e axila clínica e/ou imagiologicamente negativa (T1 e T2N0) e carcinoma Ductal In Situ (CDIS) extenso. São excluídas as doentes que, mesmo com axila clinicamente negativa, apresentam adenopatias com características ecográficas de malignidade e estudo citológico positivo para células neoplásicas.

No dia anterior ou no dia da cirurgia, é feita injeção peri-areolar de 0,3 ml de coloides marcados com Tecnésio<sup>99</sup> (3mCi). São obtidas cintigrafias em projecção oblíqua e anterior aos 30 m, 2 h e 4 h. É feita marcação da pele sobre o primeiro gânglio radioactivo.

No dia da cirurgia, no bloco operatório e com a doente sob anestesia geral, é feita injeção peri-areolar de 2 cc de corante azul patente seguida de massagem mamária, aproximadamente 10 minutos antes da incisão.

A incisão na pele é feita ao longo do bordo lateral do músculo grande peitoral e com dissecação cuidadosa até encontrar o gânglio corado de azul e/ou radioactivo (com sonda gama).

São excisados todos os gânglios corados com azul ou radioactivos ou aumentados de volume e, posteriormente, são enviados para estudo extemporâneo anatomo-patológico.

O estudo extemporâneo do gânglio inclui estudo macroscópico, com realização de cortes em secções de 2-3 mm e de esfregaço para estudo citológico. Se o exame macroscópico ou a citologia forem positivos, faz-se congelamento do fragmento suspeito.

Se o estudo extemporâneo não revela metastização, o procedimento cirúrgico termina; se revela metastização procede-se ao esvaziamento axilar completo.

Foram analisados diversos parâmetros, nomeadamente, o tamanho, localização e as características histológicas do tumor, a técnica de identificação do gânglio sentinela, o resultado do estudo extemporâneo anatomo-patológico do gânglio sentinela, o tratamento realizado e a relação entre a ecografia axilar e o resultado histológico do GS.

## RESULTADOS

Foram avaliadas 174 doentes com cancro da mama submetidas a biópsia do gânglio sentinela, entre Agosto de 2003 e Dezembro de 2006.

A idade média foi de 57,0 anos (24-85).

Os tumores estavam localizados preferencialmente na mama esquerda (55%), sendo mais frequente a localização no quadrante superior esquerdo (36%) e união dos quadrantes externos (20%). As características histológicas do tumor das doentes incluídas no estudo estão especificadas na tabela I.

A taxa de identificação do gânglio sentinela na linfocintigrafia pré-operatória foi de 97%, tendo sido na maioria dos casos só um gânglio identificado (64%) (tabela II).

Tabela I – Características do tumor

Características do tumor	N.º doentes (%)
<b>Tamanho</b>	
≤1	91 (53)
1-2	65 (37)
2-3	16 (9)
>3	2 (1)
<b>Estádio</b>	
0	12 (7)
I	120 (69)
IIA	32 (18)
IIB	10 (6)
<b>Subtipo histológico</b>	150 (85)
Carcinoma ductal invasivo	12 (7)
Carcinoma ductal In Situ	7 (4)
Carcinoma lobular invasivo	5 (4)
Outros	
<b>Grau de diferenciação</b>	
1	64 (37)
2	77 (44)
3	33 (19)
<b>Receptores estrogéneo<sup>1</sup></b>	
Positivo	117 (78)
Negativo	33 (22)
<b>Receptores progesterona<sup>1</sup></b>	
Positivo	56 (76)
Negativo	18 (24)
<b>CERB2 (1)</b>	
Positivo	17 (11)
Negativo	131 (89)

1 – Receptores de estrogéneo não especificados em 24 doentes (14%), receptores de progesterona não especificados em 100 (58%) e CERB2 não especificado em 26 (15%).

O gânglio sentinela não foi identificado pela linfocintigrafia em 6 doentes. Destas doentes, 2 tinham carcinomas multifocais e 4 tinham sido submetidas a biópsia excisional.

Durante a cirurgia, a taxa de identificação do gânglio sentinela com corante azul e radiofármaco foi de 97,6% e revelou estar dependente da técnica (identificado por corante azul e radiofármaco – 78% ou só por radiofármaco – 18% ou só por corante azul patente – 2%) (tabela II).

O gânglio sentinela não foi identificado durante a cirurgia em 4 doentes. Em todas, a linfocintigrafia pré-operatória tinha revelado baixa contagem e uma apresentava também durante a cirurgia adenopatias

Tabela II – Taxa de identificação GS e resultado do estudo anatomo-patológico

	N.º doentes (%)
<b>Taxa identificação GS</b>	
Linfocintigrafia pré-operatória	168 (97)
Per-operatória global (corante azul+radiofármaco)	164 (97,6)
Só com corante azul	3(2)
Só com radiofármaco	31(18)
Com corante azul e radiofármaco	130(78)
Taxa identificação global GS (técnica combinada)	164 (94,3)
<b>Estudo extemporâneo do GS</b>	
Sem metástases	141 (85)
Com metástases	19 (12)
Inconclusivo	1 (1)
Não realizado	3 (2)
<b>Estudo anatomo-patológico definitivo do GS</b>	
Sem metástases	120 (74)
Macrometástases	31 (19)
Micrometástases	12 (7)
VPP estudo extemporâneo de GS	(90)
<b>VPN estudo extemporâneo de GS</b>	
Macrometástases	(91)
Micrometástases	(83)

volumosas suspeitas de malignidade, tendo contudo sido considerada N0.

A taxa de identificação global do gânglio sentinela foi de 94,3%, isto é, foi possível identificar o GS em 164 das 174 doentes iniciais; em seis não foi possível identificar o GS na linfocintigrafia pré-operatória e em quatro não se identificou o GS per-operatoriamente.

A média de gânglios excisados foi de 2,3<sup>1-13</sup>.

Das 164 doentes cujo GS foi identificado e isolado e que fizeram estudo extemporâneo, este revelou ausência de metástases em 85% e metástases em 12% dos casos. O estudo extemporâneo foi inconclusivo numa doente (1%) e não foi realizado em 3 (2%). O estudo anatomo-patológico definitivo revelou ausência de metastização em 74%; existência de macrometástases em 19% e de micrometástases em 7%. O valor preditivo positivo (VPP) do estudo extemporâneo foi de 90%, sendo a taxa de falsos positivos de 1,2%; o valor preditivo negativo (VPN) para macrometástases foi de 91% e de 83% para micro e macrometástases (tabela II).

O tratamento cirúrgico instituído foi: cirurgia conservadora com GS a 71% das doentes; mastectomia total com GS a 20%; cirurgia conservadora com es-

Tabela III – Tratamento cirúrgico

	N.º Doentes (%)
Tratamento cirúrgico	174 (100)
Cirurgia conservadora com GS	123 (71)
Mastectomia com GS	35 (20)
Cirurgia conservadora com esvaziamento axilar	11 (6)
Mastectomia radical modificada	5 (3)
Tratamento cirúrgico complementar/re-operadas	41 (24)
Esvaziamento axilar	23 (56)
Mastectomia radical modificada	11 (27)
Mastectomia total após cirurgia conservadora	7 (17)

vaziamento axilar a 6% e mastectomia radical modificada a 3% (tabela III).

Das 174 doentes, 41 foram re-operadas (24%) tendo-se realizado esvaziamento axilar complementar em 56%; mastectomia radical modificada em 27% e mastectomia restante em 17% (tabela III).

Foi realizado esvaziamento axilar completo (no mesmo tempo operatório ou em diferido) em 45 doentes das 174 (26%); em 14 havia invasão ganglionar além do GS (taxa de invasão de 31%). O número de gânglios invadidos foi inferior a quatro em oito doentes e superior ou igual a quatro em seis.

Foi efectuada ecografia axilar em 60 doentes tendo-se detectado adenopatias com critérios de malignidade em 23 doentes (38%). A todas, excepto uma, foi feita citopunção dos gânglios axilares suspeitos, sendo o resultado adenite reaccional em todos, justificando, assim, a pesquisa do GS, (tabela IV). O GS foi positivo em 30% das doentes com gânglios imagiológicamente suspeitos e citologia negativa.

## DISCUSSÃO

O procedimento cirúrgico na axila no tratamento do cancro da mama tem-se alterado significativamente nos últimos anos.

O estado dos gânglios linfáticos axilares é um factor de prognóstico importante em doentes com cancro da mama operável<sup>2,6</sup>. Continua a ser o indicador mais importante de recorrência e de sobrevivência.

A introdução da técnica do GS revolucionou a cirurgia do cancro da mama<sup>2,5,7</sup>. A taxa de recorrência local em doentes com GS sem metastização e que não foram submetidas a esvaziamento axilar é baixa (0,12%)<sup>5</sup>. A selecção dos doentes com indicação para a utilização desta técnica permite diminuir a taxa de falsos negativos. De acordo com o Consenso Nacional, tem indicação para uso da técnica de biópsia do GS as doentes com lesões neoplásicas malignas invasivas não palpáveis e palpáveis até 5 cm (T1-2N0M0) e carcinoma ductal in situ maior que 4 cm ou qualquer situação com indicação para mastectomia. A biópsia do GS não se recomenda nas situações carcinoma inflamatório, carcinoma da mama localmente avançado e recorrência local<sup>8</sup>. É controversa a sua realização nas situações de axilas clinicamente positivas, cirurgia axilar prévia e gravidez<sup>8</sup>.

Vários estudos demonstraram que o GS é o primeiro gânglio na drenagem linfática para o qual drenam os ductos linfáticos<sup>1</sup>. A biópsia do GS é efectiva porque as células cancerígenas que inicialmente metastizam do tumor primário ao longo dos linfáticos irão primariamente atingir o GS que recebe a linfa da área tumoral<sup>1,5</sup>.

A biópsia do GS permite identificar as doentes que beneficiarão de esvaziamento axilar (se GS positivo) e poupar as restantes (se GS negativo)<sup>2,7</sup>.

O procedimento do GS permite um estadiamento superior como resultado de uma análise histológica mais pormenorizada dos gânglios removidos, que são os gânglios com maior probabilidade de ter metástases<sup>3,9,10</sup>.

A biópsia do GS está associada a menores efeitos laterais em comparação com o esvaziamento

Tabela IV – Relação entre os resultados da ecografia axilar, citologia dos gânglios suspeitos e estudo histológico do GS

Ecografia axilar (n=60)	Citopunção do gânglio	Histologia do GS
Adenopatia com critérios para punção (n=23)	Adenite reaccional - 22	GS (+) - 7 (32%) GS (-) - 15 (68%)
	Não realizada - 1	GS (+) - 1
Sem adenopatia com critérios para punção (n=37)		GS (+) - 11 (30%) GS (-) - 26 (70%)

axilar<sup>2,9,11</sup>. Tem tempo de recuperação mais curto e menor morbidade a longo prazo, estando associado a menor taxa de linfedema pós-operatório e crónico, a menor taxa de parestesias e a menor limitação da mobilidade do membro superior<sup>2,9,11</sup>.

Neste estudo não houve complicações nas doentes submetidas a biópsia do GS.

A técnica de biópsia do GS requer cooperação entre especialistas de Medicina Nuclear, Cirurgia e Anatomopatologia<sup>12,13</sup>. Tem uma curva de aprendizagem distinta e requer, de acordo com os critérios da EORTC, 20 casos de pesquisa de GS seguidos por esvaziamento axilar com taxas de identificação superiores a 90% e taxa de falsos negativos inferior a 10%<sup>13</sup>.

As técnicas de identificação de GS incluem: a linfocintigrafia pré-operatória, a injeção de corante azul patente com mapeamento linfático intra-operatório (através do seguimento dos linfáticos azuis até ao GS azul) e a cintigrafia intra-operatória (sonda gama)<sup>6,14</sup>.

A linfocintigrafia pré-operatória permite identificar o ou os locais de drenagem e o n.º de GS a localizar durante a cirurgia<sup>11,12,15</sup>. A identificação pré-operatória dos gânglios serve para saber quantos se devem encontrar na cirurgia. No dia anterior à cirurgia ou no dia da cirurgia, procede-se à infiltração de Tecnésio<sup>99</sup> nanocoloide e faz-se cintigrafia dinâmica e estática com impressão de imagens aos 30 minutos, 2 horas e 4 horas após a injeção. Posteriormente, marca-se sobre a pele o local de drenagem. A cirurgia deve decorrer entre 2 a 36 horas após a injeção do radioisótopo.

A injeção periareolar de corante azul baseia-se no conceito de que a glândula mamária e a pele da glândula têm como origem embriológica a ectoderme e que a drenagem linfática mamária de ambos os estratos conflui no plexo subdérmico subareolar de Sappey e drena para o mesmo GS na axila. Ainda tem a vantagem de permitir identificar o GS independentemente da localização do tumor primário na mama e em tumores não palpáveis<sup>12,15,16</sup>.

No nosso Serviço preconiza-se a injeção periareolar de corante azul.

Procede-se a massagem mamária e posteriormente, faz-se a incisão na axila com cerca de 2 a 3 cm de comprimento. O GS é geralmente identificado profundamente ao longo da margem lateral do mús-

culo grande peitoral. A dissecação deve ser cuidadosa até encontrar o gânglio azul para não danificar os gânglios<sup>6,12,14,16,17</sup>.

A cintigrafia intra-operatória envolve três contagens com sonda gama, a primeira antes da incisão, no local previamente marcado na pele; depois, após identificação do gânglio azul, permitindo verificar se para além de estar corado é também radioactivo e no gânglio depois de excisado, fora do campo operatório. Posteriormente, mede-se a radioactividade do leito axilar para ter a certeza de que não há mais gânglios radioactivos para remover. Continua-se a dissecação até não haver mais gânglios azuis e a radioactividade ser inferior a 10% da de contagem máxima no gânglio<sup>6,12,14,16,17</sup>.

De acordo com o Consenso Nacional, deve proceder-se a remoção de todos os gânglios marcados pela linfocintigrafia pré-operatória, de todos os gânglios marcados pelo corante vital ou a jusante de um canal linfático corado, de todos os gânglios marcados pelo radiofármaco até 10% da contagem máxima e todos os gânglios clinicamente suspeitos<sup>13</sup>.

O mapeamento linfático com técnica combinada (linfocintigrafia pré-operatória, mapeamento linfático com azul patente e cintigrafia intra-operatória com sonda gama) aumenta a taxa de identificação e diminui a taxa de falsos negativos<sup>1,12,15,11</sup>.

No nosso Serviço a técnica de biópsia do GS é a técnica combinada.

Este estudo revelou que a taxa de identificação global (93,7%) e a taxa de identificação cirúrgica (97,6%) do GS foram elevadas e se encontram em concordância com o recomendado pela literatura que refere que a taxa de identificação cirúrgica deverá ser superior a 90%<sup>13</sup>.

Os casos em que o GS não foi identificado pela linfocintigrafia corresponderam a doentes com carcinomas multifocais ou submetidas a biópsia excisional prévia. Nestas situações a biópsia do GS não está contra-indicada e deve ser tentada apesar da probabilidade de identificação ser menor. O mesmo se aplica aos 4 casos em que o GS não foi detectado durante a cirurgia.

O GS excisado é enviado para estudo anatomo-patológico extemporâneo. Se o estudo do GS revelar metastização, procede-se a esvaziamento axilar<sup>6</sup>.

Neste estudo, o exame extemporâneo revelou grande acuidade diagnóstica para macrometástases.

As metástases ganglionares são divididas segundo a classificação TNM em três grupos: células tumorais isoladas  $\leq 0,2$  mm; micrometástases entre 0,2 e 2 mm e macrometástases quando maiores que 2 mm<sup>6,12</sup>. Os anátomo-patologistas desenvolveram uma série de técnicas para estudar os gânglios. A EORTC elaborou um protocolo de estudo do GS que inclui secções macroscópicas de 2 mm, com inclusão total e estudo de, pelo menos, três níveis histológicos por bloco com 500  $\mu$  de intervalo, e em cada nível analisar uma lâmina corada com Hematoxilina-Eosina e outra por Imuno-histoquímica<sup>14</sup>. Cortes seriados e imuno-histoquímica permitiram aumentar o número de casos de diagnóstico de micrometástases e, assim, estadiar correctamente doentes que anteriormente eram classificadas como não tendo metastização ganglionar, no estudo feito com coloração Hematoxilina-Eosina<sup>10,12,18</sup>.

O tamanho da metástase no GS é um indicador importante de metástases noutros gânglios não sentinela e o risco é maior quando as metástases no GS são macrometástases<sup>12</sup>. O risco de metástases em gânglios não sentinela é maior quando há macrometástase no GS, extensão extra-ganglionar ou quando há mais do que um GS com metastização; tumor primário com mais de 2 cm ou presença de invasão do espaço linfovascular também aumentam este risco<sup>9</sup>.

Neste estudo, das 45 doentes submetidas a esvaziamento axilar, 14 apresentavam invasão ganglionar além do GS (taxa de invasão de 31%). O número de gânglios invadidos foi inferior a quatro em oito doentes e superior ou igual a quatro em seis. Na prática, após esvaziamento axilar e de acordo com os protocolos de tratamento do serviço, seis de 45 doentes (13%) beneficiaram de ajuste da terapêutica adjuvante pela realização de radioterapia das cadeias de drenagem linfática. A EORTC tem em curso um ensaio (AMAROS 10981-22023) cujo objectivo principal é comparar a taxa de recorrência axilar nas doentes que após GS positivo são submetidas a esvaziamento axilar ou a radioterapia da axila. Um dos objectivos secundários deste estudo é comparar a função do ombro e a qualidade de vida de cada grupo. Até haver resultados o procedimento standard é o esvaziamento axilar após GS positivo.

O significado prognóstico das micrometástases é incerto e não é consensual que a identificação de micrometástases implique esvaziamento axilar sistemático<sup>5,6,10,12</sup>. Não foi demonstrada diferença significativa na sobrevivência e doença metastática em doentes com ou sem micrometástases<sup>3</sup>.

Em doentes com GS com micrometástases a decisão no tratamento adjuvante deve ser baseada nas características do tumor primário<sup>6</sup>. Esta é a conduta adoptada pelo Serviço.

No nosso Serviço, realiza-se ecografia axilar com objectivo de identificar as doentes com adenopatias com critérios de malignidade. Com este procedimento é possível evitar que certas doentes com adenopatias não palpáveis mas citologicamente positivas sejam desnecessariamente submetidas à técnica GS e permitir que outras com adenopatias palpáveis mas citologia negativa, beneficiem desta técnica.

## CONCLUSÕES

Neste estudo, a taxa de identificação global e per-operatória do GS foi elevada. Recomenda-se a técnica combinada com realização de linfocintigrafia pré-operatória, injeção de azul vital e realização de cintigrafia intra-operatória por permitir aumentar a taxa de detecção. A injeção peri-areolar facilita a técnica nos tumores não palpáveis.

Não se registou morbidade associada à técnica do GS.

O estudo extemporâneo revelou grande acuidade diagnóstica para macrometástases.

No nosso Serviço, as doentes com micrometástases no GS são submetidas a esvaziamento axilar o que permitiu aferir a terapêutica adjuvante em 13% dos doentes.

A realização da ecografia axilar pode ajudar na selecção dos doentes com indicação para a utilização da técnica de biópsia do GS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vijayakumar V, Boerner SP, Ashesh BJ and Vijayakumar S. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2005;26:395-405.

2. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrada S, Galimberti V, Veronesi P, Vento AR, Monti S, Viale G, Paganelli G, Veronesi U. Development of axillary surgery in breast cancer. *Annals of Oncology* 2005;16:259-262.
3. Chagpar A, Middleton PL, Sahin AA, Meric-Bernstam F, Kuerer MH, Feig WB, Ross MI, Ames CF, Singletary ES, Buchholz AT, Valero V, Hunt K. Clinical Outcome of Patients with Lymph Node-Negative Breast Carcinoma who have Sentinel Lymph Node Micrometastases Detected by Immunohistochemistry. *American Cancer Society* 2005;15:1581-1586.
4. Taneja C, Gardner B. Therapeutic value of axillary lymph node dissection for breast cancer. In: Kirby I Bland, Edward M Copeland, III, eds. *The Breast, Comprehensive management of Benign and Malignant Diseases*. W B Saunders Company;1998: 943-961
5. Cserni G. Evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2005;46:697-706.
6. Langer I, Marti RW, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Annals of Surgery* 2005;241:152-158.
7. Smidt LM, Jansen MMC, Kuster MD, Bruggink MDE, Strobbe AJL. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer. Incidence and Clinical Significance. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12:29-33.
8. Armando EG, Mabry H. Sentinel lymph nodes in breast cancer: evolving indications. *ASCO Self Study Series, Breast Cancer* 2007;1:83-92.
9. Zgajnar J, Besic N, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Hocevar M. Minimal risk of macrometastases in the non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer patients with micrometastatic sentinel lymph nodes and preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes. *European Journal of Cancer* 2005;41:244-248.
10. Nagashima T, Yagata H, Nikaïdo T, Horinchi F, Koda K, Myazaki M. Follow-up of cases with false-negative pathologic sentinel nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2004;11:175-179.
- 11.) Rönkä R, Smitten VK, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *The Breast* 2005;14:28-36.
12. Hiram S Cody III. In: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Hiram S Cody III; 2002: 177-189.
13. Consenso Nacional de Senologia 2005; [www.spsenologia.pt](http://www.spsenologia.pt)
14. Van Dogen JÁ eds. *EORTC: Manual for clinical research and treatment in breast cancer*. 2000
15. Schirmeister H, Kotzerke J, Vogl F, Buck A, Czech N, Koretz K, Helm G, Kreienberg R and Kühn T. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2004;19:784-790.
16. Cox EC, White L, Stowell N, Clark J, Dickson D, Furman B, Weinberg E, Jakub J, Dupont E. Clinical considerations in breast cancer sentinel lymph node mapping: A moffitt review. *Breast cancer* 2004;11:225-234.
17. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Vento AR, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *European Journal of Cancer* 2005;41:231-237.
18. Khalifa K, Pereira B, Thomas VA, Mokbel K. The accuracy of intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph nodes during breast cancer surgery. *Int J. Fertil* 2004;49:208-211.