

Linfonodo sentinela positivo e dissecação axilar: são os nomogramas úteis na decisão?

Positive sentinel lymph node and axillary dissection: are nomograms useful in the decision?

Danila Pinheiro Hubie¹, Claudiane Ligia Minari², João Antonio Guerreiro², José Clemente Linhares², Reitan Ribeiro², Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach³

Descritores

Biópsia de linfonodo sentinela
Câncer de mama
Nomogramas

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram: determinar a taxa de comprometimento axilar adicional em pacientes com câncer de mama inicial, as quais foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela com resultado positivo; identificar fatores que possam predizer este acometimento e, principalmente, determinar a aplicabilidade dos principais nomogramas desenvolvidos com a intenção de predizer a chance de acometimento axilar além do linfonodo sentinela. Estudo retrospectivo que envolveu 49 pacientes com câncer de mama inicial e axila clinicamente negativa, as quais foram submetidas à biópsia de linfonodo sentinela com resultado positivo, sendo então submetidas à dissecação axilar, no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011. A análise das variáveis estudadas ocorreu de maneira descritiva, as probabilidades de predizerem o acometimento dos linfonodos axilares adicionais foram calculadas pelos nomogramas do MSKCC, Stanford e Tenon, que tiveram acurácia calculada por meio de área sob a curva *receiver operating characteristic*. Das 49 pacientes com linfonodo sentinela positivo, 18 (36,73%) apresentaram metástases adicionais na linfadenectomia axilar. Nenhuma das características analisadas foi capaz de identificar quais pacientes apresentaram comprometimento linfonodal além do sentinela. Os nomogramas MSKCC, Stanford e Tenon apresentaram, respectivamente, 64,6, 62,7 e 46,0% de acurácia. Concluiu-se que a linfadenectomia axilar foi desnecessária em 63% dos casos, nenhuma variável isoladamente foi capaz de predizer o cometimento axilar além do linfonodo sentinela e os nomogramas Stanford e MSKCC foram capazes de reconhecer, em torno de 63% das vezes, pacientes com ou sem doença em linfonodos adicionais.

Keywords

Sentinel lymph node biopsy
Breast cancer
Nomograms

ABSTRACT

The aims of this study were: to determine the rate of additional axillary lymph nodes metastasis in patients with early breast cancer, who underwent sentinel node biopsy with positive result; to identify factors that might predict such impairment and, mainly, to determine the applicability of the main nomograms developed with the intention of predicting the chance of axillary involvement beyond the sentinel node. A retrospective study involving 49 patients with early breast cancer, clinically negative axilla who underwent sentinel lymph node biopsy with positive result, they were then submitted to axillary dissection in the period from January 01st, 2009 to December 31st, 2011. The analysis of the studied variables is given in a descriptive way. The likelihood prediction of the involvement of sentinel lymph nodes was calculated using nomograms MSKCC, Stanford and Tenon, which had their ac-

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

¹ Médica Residente do Serviço de Mastologia do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

² Médicos Titulares do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

³ Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Danila Pinheiro Hubie – Rua Sanito Rocha, 225 – apto. 708 – CEP 80050-380 – E-mails: danilahubie@yahoo.com.br/danilahubie@gmail.com.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 16/05/2012 Aceito em: 15/06/2012

curacy calculated using area under the receiver operating characteristic curve. Of the 49 patients with positive sentinel lymph node, 18 (36.73%) had additional metastases in the axillary dissection. None of the analyzed characteristics alone was able to identify which patients had lymph node involvement beyond the sentinel. The nomograms MSKCC, Stanford and Tenon were respectively 64.6, 62.7, and 46.0% of accuracy. We concluded that the axillary dissection was unnecessary in 63% of the cases, no variable was able to predict the axillary involvement beyond the sentinel, and MSKCC and Stanford nomograms were able to recognize around 63% of the times patients with or without additional disease in lymph nodes.

Introdução

A linfadenectomia axilar constitui parte importante do tratamento cirúrgico do câncer de mama, visto que a metástase linfonodal é um dos principais fatores prognósticos¹. Entretanto, em até 70% das pacientes com carcinomas iniciais e axila clinicamente negativa, não se encontram linfonodos metastáticos nas dissecações axilares².

Estimulados por esses dados e com o intuito de evitar a morbidade do esvaziamento axilar, em 1994, Giuliano et al. publicaram um estudo relativo à aplicabilidade e acurácia da biópsia do linfonodo sentinela (LNS)³.

Desde então, a biópsia do LNS é aceita como o tratamento padrão nas pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa, baseando-se no princípio de drenagem linfática sequencial da mama. O LNS é hipoteticamente o primeiro a receber a drenagem linfática proveniente da mama, o que permite concluir que se o mesmo está livre de depósitos tumorais metastáticos, os demais linfonodos axilares também devem estar. Seguindo este raciocínio, dispensa-se a dissecação axilar nos casos em que o LNS é negativo e indica-se linfadenectomia axilar quando há contra-indicação à prática do LNS ou nos casos de biópsia positiva⁴.

Diretrizes atuais do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam a dissecação axilar completa para as pacientes que apresentam LNS com metástases maiores do que 2 mm. Apenas o NCCN aborda a possibilidade de evitar a dissecação axilar nas pacientes com tumores de bom prognóstico ou naquelas com sérias comorbidades e que irão receber a terapia adjuvante⁴⁻⁶.

No entanto, a literatura atual demonstra que mais de 60% das pacientes com LNS positivos não apresentam metástases axilares adicionais, o que sugere que tais pacientes são, em alguns casos de LNS positivos, sobretratadas com a prática da dissecação axilar⁷.

A remoção dos linfonodos axilares livres de comprometimento metastático não auxilia na avaliação prognóstica nem na indicação de terapia adjuvante, mas expõe as pacientes ao maior risco de linfedema e às complicações associadas, o que

têm levado a questionamentos sobre a real necessidade de linfadenectomia axilar nos casos de LNS positivos⁷.

Recentemente, o estudo Z0011, do Grupo Oncológico do Colégio Americano de Cirurgiões, foi publicado, sugerindo não haver benefício com a dissecação axilar completa em pacientes bem selecionadas e LNS positivo. De acordo com o estudo, a linfadenectomia axilar não altera a sobrevida global e a doença axilar residual poderia ser erradicada com o tratamento adjuvante (radioterapia e quimioterapia)⁸.

Outros estudos recentes sugerem evitar a dissecação axilar em pacientes selecionadas, já que, em 40 a 70% das pacientes, o LNS é o único linfonodo positivo⁴.

No entanto, a maioria dos centros de tratamento de câncer de mama continua defendendo a dissecação axilar nos casos de LNS positivos⁷.

Devido à relutância da maioria dos cirurgiões em deixar a doença axilar residual, faz-se necessário o aprimoramento de métodos para prever a probabilidade de envolvimento metastático nos linfonodos não sentinelas (LNNS)⁷.

A probabilidade de metástase adicional nos LNNS depende de vários fatores, tais como: tipo histológico, tamanho do tumor primário, tamanho da metástase, número de LNS positivos, razão entre os LNS positivos e os removidos, presença de invasão linfovascular ou extensão extracapsular. Entretanto, nenhuma dessas variáveis consegue identificar em quais pacientes a linfadenectomia axilar é, ou não, necessária⁴.

Há, até o momento da realização deste trabalho, quatro nomogramas (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKCC*, *Mayo, Cambridge* e *Stanford*), três escores (*Tenon*, *MD Anderson Cancer Center* e o de *Saidi*) e outros dois métodos, desenvolvidos por Kohrt et al., que tentam prever a probabilidade de comprometimento axilar além do LNS. Porém, antes de serem incorporados a prática clínica diária estes modelos matemáticos devem ser validados em diferentes populações⁹⁻¹¹.

Os objetivos deste estudo foram: determinar a incidência de comprometimento axilar adicional nas pacientes com LNS positivo; identificar fatores que possam prever este comprometimento e avaliar a aplicabilidade de três nomogramas de fácil

execução, desenvolvidos com a intenção de prever a chance de acometimento axilar além do LNS nas pacientes atendidas em hospital de referência para tratamento do câncer de mama, no Estado do Paraná.

Métodos

Estudo retrospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, estádios clínicos I e II (T1, T2 ou T3 N0 M0) e que foram submetidas a tratamento cirúrgico com biópsia de LNS positiva, seguida de linfadenectomia axilar, de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011, no Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba.

Foram considerados critérios de exclusão: não preenchimento dos critérios de inclusão, ausência do componente invasor no tumor primário, pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, pacientes que não foram submetidas à dissecação axilar completa ou que apresentaram LNS positivos apenas na imunohistoquímica, visto que o exame não é realizado de rotina em tal Instituição.

Foram coletados dados referentes às características clínicas das pacientes e às anatomopatológicas do tumor primário, dos LNS e da dissecação axilar.

Os LNS foram identificados por meio do mapeamento linfático por azul patente ou linfocintilografia, nos casos marcados com radioisótopo e identificados no intraoperatório com sonda detectora de radiação *gamma*. Definiu-se como LNS positivo a presença de macrometástases (> 2 mm) na avaliação por hemoxilina e eosina (HE). As pacientes com LNS positivo foram distribuídas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de metástase nos LNNS:

- Grupo 1, composto por pacientes com pelo menos um LNNS positivo após dissecação axilar;
- Grupo 2, pacientes com nenhum LNNS positivo após dissecação axilar.

A Tabela 1 descreve as características de cada grupo e os testes estatísticos aplicados.

As probabilidades de preverem o acometimento dos LNNS foram calculadas, utilizando-se três nomogramas de fácil aplicação.

O primeiro nomograma analisado foi desenvolvido no MSKCC e pode ser calculado por meio da versão disponível na Internet, no endereço <http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>. Este utiliza as seguintes variáveis: tamanho tumoral, tipo e grau histológico, número de LNS positivo e negativos, método de detecção da metástase linfonodal, positividade ou não do receptor de estrogênio, presença ou não de invasão linfovascular e multifocalidade. De acordo com tal modelo, as pacientes de baixo

risco são as que apresentam probabilidade de acometimento de LNNS menor que 10%^{9,10}.

O segundo nomograma foi desenvolvido na Universidade de Stanford, está disponível em <https://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator>, e inclui tamanho tumoral, presença ou ausência de invasão linfovascular e tamanho da metástase linfonodal. De acordo com tal modelo, as pacientes são estratificadas em quatro grupos, de acordo com o risco de comprometimento axilar adicional: baixo (10% ou menos), moderado (30 a 45%), alto (cerca de 60%) e muito alto (90% ou mais)¹¹.

O terceiro nomograma analisado é um escore desenvolvido por Barranger et al., no Hospital de Tenon, que varia de zero a sete, por meio da análise de três parâmetros, conforme ilustrado na Tabela 2. De acordo com o escore de Tenon, pacientes com escores menores ou iguais a 3,5 têm 97,3% de chance de terem LNNS negativos na dissecação axilar¹².

Os resultados descritivos foram obtidos utilizando porcentagens para as diversas variáveis. Na avaliação da acurácia dos nomogramas, utilizou-se a curva ROC, que expressa a relação entre a sensibilidade e a especificidade dos testes. A acurácia é obtida por meio do cálculo direto sob a área da curva, também chamada de AUC. Quanto mais próxima a área estiver de um, mais preciso será o teste. Para um teste de diagnóstico, cuja probabilidade de acerto é aleatória, a área sob a curva será igual a 0,5. Portanto, nenhum teste diagnóstico deve ter área menor do que 0,5¹³.

Os testes foram realizados no ambiente estatístico R (*R Development Core Team*, 2011), um *software* livre com linguagem de programação própria. Para criar as curvas ROC, foram utilizados pacotes estatísticos pROC e ROCC. Os dados foram comparados com os da literatura mundial, os quais foram pesquisados pela base de dados Medline.

Resultados

Foram realizadas 209 biópsias de LNS no período, 160 (76,55%) apresentaram-se negativas e 49 (23,45%), positivas. As pacientes com LNS positivo foram distribuídas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de metástase nos LNNS (Figura 1).

- Grupo 1, 18 (36,73%) pacientes com pelo menos um LNNS positivo após dissecação axilar;
- Grupo 2, 31 (62,26%) com nenhum LNNS positivo após dissecação axilar.

A média de idade das pacientes foi de 54,42 (de 31 a 77 anos), sendo que 34,7% (17/49) apresentavam-se com menos de 50 anos no momento do procedimento.

Tabela 1. Características dos grupos

Grupos	Grupo LNNS +		Grupo LNNS -		Valor p	Testes aplicados
Casos	18		31			
Idade média	55,22		53,96			
<50	6	33,33%	11	35,48%	0,8738	a
≥50	12	66,67%	20	64,52%		
Tipo e grau histológico						
CDI grau 1	8	44,44%	10	32,26%	0,4096	a
CDI grau 2	7	38,89%	15	48,39%		
CDI grau 3	2	11,11%	6	19,35%		
CLI	1	5,56%	0	0,00%		
Tamanho tumoral médio	1,99		1,46			
T1a	1	5,56%	1	3,23%	0,0163	a
T1b	4	22,22%	6	19,35%		
T1c	6	33,33%	22	70,97%		
T2	6	33,33%	2	6,45%		
T3	1	5,56%	0	0,00%		
Invasão linfovascular						
Sim	7	38,89%	5	16,13%	0,0941	b
Não	11	61,11%	26	83,87%		
Multifocalidade						
Sim	1	5,56%	0	0,00%	0,3673	b
Não	17	94,44%	31	100,00%		
Receptor de estrogênio						
Sim	14	77,78%	28	90,32%	0,3984	b
Não	4	22,22%	3	9,68%		
Receptor de progesterona						
Sim	11	61,11%	24	77,42%	0,3733	a
Não	7	38,89%	7	22,58%		
Positividade HER-2						
Sim	5	27,78%	2	6,45%	0,0577	a
Não	11	61,11%	19	61,29%		
Inconclusivo	2	11,11%	10	32,26%		
Método de detecção						
HE	13	72,22%	24	77,42%	0,7384	b
Congelação	5	27,78%	7	22,58%		
Tamanho metástase						
Macro	18	100,00%	31	100,00%	1,0000	b
Micro		0,00%	0	0,00%		
Média LNS +	1,27		1,03		-	
Média LNS totais	2,22		2		-	
Razão LNS+/LNS totais						
<0,5	4	22,22%	8	25,81%	0,4305	a
0,5-1,0	5	27,78%	4	12,90%		
1	9	50,00%	19	61,29%		
Média LNNS dissecados	15,11		12,16		-	
Média LNNS +	5,33				-	
1	8	44,44%			-	
2	2	11,11%				
3	0	0,00%				
≥ 4	8	44,44%				
Extensão extranodal						
Sim	2	11,11%	2	6,45%	0,6181	b
Não	16	88,89%	29	93,55%		

a: teste do qui-quadrado; b: teste de Fisher.

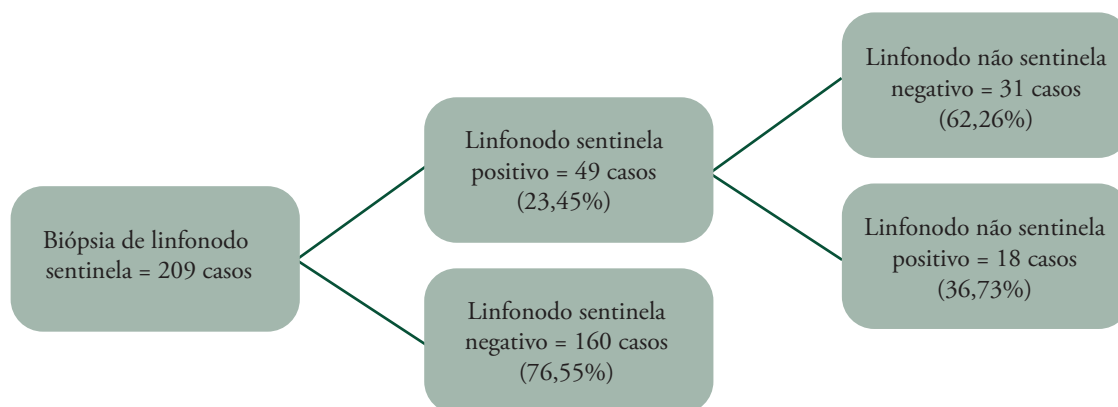


Figura 1. Distribuição amostral

Tabela 2. Escore de Tenon

Variáveis	Pontos
Macrometástase no linfonodo sentinela	
Sim	0
Não	2
Tamanho tumoral (mm)	
≤10	0
11-20	1,5
>20	3
Relação entre linfonodo sentinela positivo e nos removidos	
<0,5	0
0,5-1,0	1
1	2

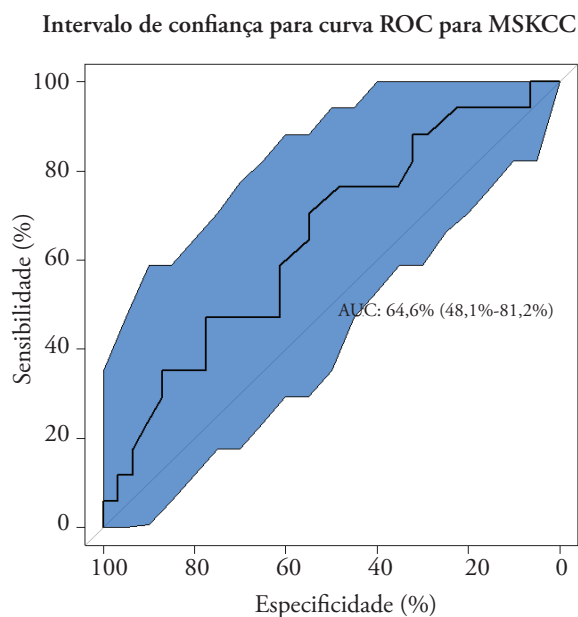


Figura 2. Curva ROC para nomograma do MSKCC

O tamanho tumoral médio foi de 1,66 cm (0,3 a 5,3 cm) na avaliação histológica, com predomínio de tumores menores ou iguais a 2 cm em 81,63% (40/49). Aproximadamente 25% dos tumores apresentavam invasão linfovascular e 85,7% eram receptores de estrogênio positivos.

A média de LNS dissecados foi de 2,08 e dos LNS comprometidos foi de 1,12, sendo que aproximadamente 25% apresentaram-se positivos no exame de congelação. Na linfadenectomia axilar foram dissecados, em média, 13,26 linfonodos. A análise das variáveis de cada grupo encontra-se na Tabela 1.

Ao aplicar o modelo de MSKCC, obteve-se uma área sob a curva (AUC) de 0,646, correspondendo à acurácia do teste de 64,6%, com IC 95% 0,481 0,812, conforme ilustrado na Figura 2.

A segunda curva, representada na Figura 3, refere-se ao nomograma Stanford. A área sob a curva para este nomograma foi de 0,627, correspondendo a uma acurácia de 62,7%, com IC 95% 0,440 0,815.

A terceira curva (Figura 4) refere-se ao escore Tenon. A área sob a curva foi de 0,460, correspondendo a uma acurácia de 46%, com IC 95% 0,284 0,636. Como indicado, caso o valor do AUC seja menor que 0,5, deve-se optar por descartar o teste. A Figura 5 refere-se à comparação gráfica entre os três nomogramas.

Discussão

No presente trabalho, foram avaliados os fatores de risco para envolvimento dos LNNS em pacientes com LNS positivo. A percentagem de pacientes que apresentaram ausência de metástases nos linfonodos adicionais foi de 62,26% (31/49) e corresponde ao encontrado na literatura que varia de 40 a 70%¹.

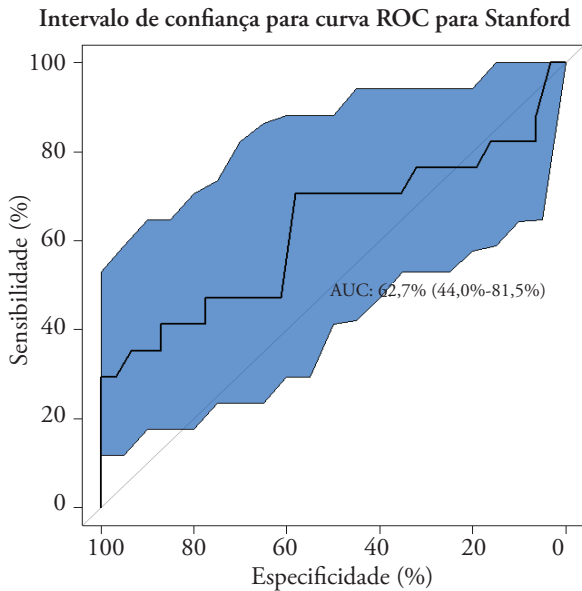


Figura 3. Curva ROC para nomograma de Stanford

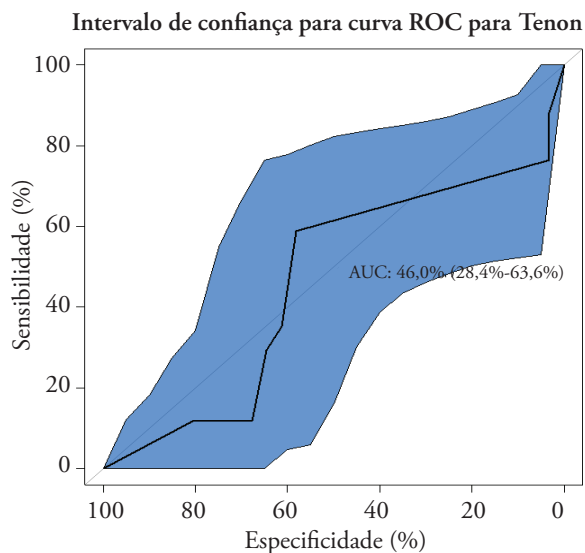


Figura 4. Curva ROC para escore Tenon

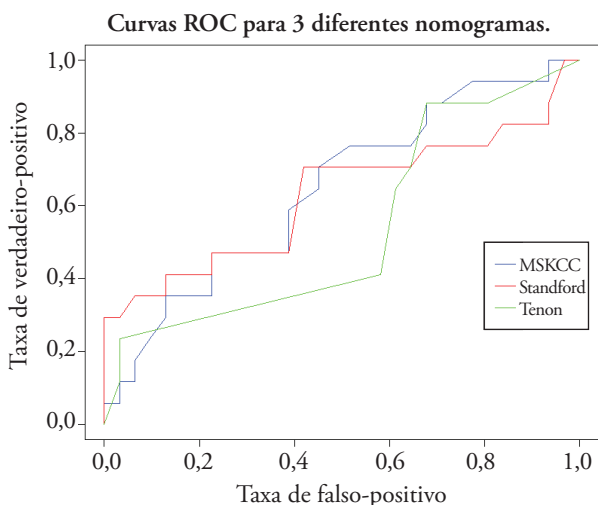


Figura 5. Comparação entre as três curvas

Em uma ampla revisão de 1.228 pacientes com LNS positivos, Viale et al. encontraram que o risco de positividade de LNNS não foi menor do que 13% em nenhum grupo, mesmo nas pacientes com a mais favorável possível das combinações dos fatores de risco¹⁴.

As variáveis tumorais mais importantes na tentativa de prever o acometimento linfonodal são: tamanho do tumor e invasão de espaço linfovascular. Se forem consideradas as características do LNS, os fatores mais importantes para prever a positividade dos LNNS são o método de estudo do LNS, tamanho das metástases, número de LNS positivos, presença de invasão linfonodal extracapsular e número de LNS negativos removidos¹³. Porém, na presente amostra, nenhuma variável foi capaz de prever este acometimento.

Predizer a positividade ou negatividade dos linfonodos axilares, que não o sentinela, baseando-se em uma ou mais variáveis é problemático, com estimativas de risco que variam amplamente entre diferentes estudos¹³. Van Zee et al., com uma amostra de 1.075 pacientes do MSKCC com LNS positivo e que completaram a dissecação axilar, desenvolveram em 2003 um nomograma por meio de análise multivariada. As oito variáveis incluídas na avaliação foram: tamanho do tumor, tipo/grau tumoral, invasão de espaço linfovascular, multifocalidade, status do receptor de estrógeno (RE) no tumor, método de avaliação do LNS, número de LNS positivos e número de LNS negativos¹⁰.

O estudo do MSKCC realizou validação interna de seu nomograma em seu artigo original (AUC=0,77) e apresentou o maior número de estudos de validação entre os modelos disponíveis na literatura^{9,10,13}. Nesses estudos, o nomograma MSKCC apresentou medidas de acurácia muito variáveis, de 53,8 a 86%¹⁵. Neste estudo, foi obtida acurácia de 64,6% na validação deste modelo.

Degnim et al. selecionaram subgrupos de suas pacientes, nas quais o nomograma do MSKCC predisse probabilidade ≤ 5 e 10% de comprometimento dos linfonodos adicionais e observaram falso-negativo de 17 e 11%, respectivamente¹⁶. Outros estudos avaliando o nomograma do MSKCC obtiveram os mais variados resultados, nem confirmando ou refutando unanimemente o nomograma. Na avaliação dos autores, a falta de uma metodologia padronizada para avaliação do LNS poderia, pelo menos em parte, ser responsável por estas variações de resultados quando da avaliação do nomograma⁹.

Nenhum dos modelos matemáticos disponíveis na literatura obteve acurácia superior a 90%, medida pela área sob a curva ROC (AUC>0,90), o que seria considerado um teste excelente¹⁷.

Entre os modelos avaliados, o nomograma de Stanford obteve acurácia máxima de 86% em seu estudo original, sendo considerado um bom teste, porém o estudo visou validar seu próprio modelo e foi realizado pelo próprio grupo que o desenvolveu^{11,17}. Na presente avaliação, o nomograma Stanford

apresentou acurácia de 62,7%, muito além da obtida pela equipe que o desenvolveu.

O escore Tenon obteve acurácia máxima de 82% quando aplicado em população independente em um estudo multicêntrico, mas sua acurácia foi bem menor (AUC=0,68) em outro estudo, que utilizou população independente para sua validação^{9,17,18}. Resultado menos favorável ainda foi obtido na população deste estudo, com acurácia em torno de 46%, inferior a um resultado aleatório, o que leva a refutar tal método como preditor de comprometimento linfonodal.

Os nomogramas foram desenhados para estimar a probabilidade de positividade nos linfonodos adicionais ao sentinela, em pacientes com LNS positivos. Não foram desenhados para determinar com exatidão se existe ou não doença metastática na cadeia linfática axilar¹³.

Observou-se, com o estudo, que a linfadenectomia axilar foi desnecessária em torno de 63% das pacientes e que nenhuma variável foi capaz de prever o acometimento axilar, além do LNS. Concluiu-se também que os nomogramas de Stanford e do MSKCC, ainda que falhos, foram superiores ao simples julgamento clínico, sendo capazes de reconhecer, em torno de 63% das vezes, pacientes com ou sem doença em linfonodos axilares adicionais ao sentinela. No entanto, entende-se que os nomogramas sozinhos não dizem qual conduta deverá ser realizada. A decisão quanto à realização ou não da dissecação axilar em pacientes com LNS positivos deve ocorrer em função de múltiplos fatores e não baseada isoladamente nos nomogramas de risco.

Referências

1. Unal B, Gur AS, Ahrendt G, Johnson R, Bonaventura M, Soran A. Can Nomograms predict Non-Sentinel Lymph Node Metastasis After Neoadjuvant Chemotherapy in Sentinel Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients? *Clin Breast Cancer*. 2009;2:92-5.
2. Dees EC, Schulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? *Ann Surg*. 1997;226(3):279-87.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-401.
4. Bortolini M, Genta F, Biacchiardi CP, Zanon E, Camanni M, Delitto F. Axillary Dissection in Breast Cancer Patients with Metastatic Sentinel Node: To Do or Not to Do? Suggestions from Our Series. *ISRN Oncology*. 2011;2011:1-6.
5. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM) Breast Cancer (Version 1.2012). National Comprehensive Cancer Network [cited 2012 Feb 02]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III ALB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7703-20.
7. Tan EY, Ho B, Chen JJC, Ho PW, Teo C, Chan PMY, et al. Predictors of Nonsentinel Nodal Involvement to Aid Intraoperative Decision Making in Breast Cancer Patients with Positive Sentinel Nodes. *ISRN Oncology*. 2011;Article ID 539503:1-7.
8. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
9. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2800-8.
10. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, 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.
11. 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.
12. Barrenger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph nodes status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(2):113-9.
13. Cody III HS, Van Zee KJ. Predicting Nonsentinel Node Metastases in Sentinel Node-Positive Breast Cancer: What Have We Learned, Can We Do Better, and Do We Need To? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):2998-3002.
14. 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.
15. Van L Parra RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, Mol SJJ, Van Zee KJ, Broekman JM, et al. Validation of a Nomogram to Predict the Risk of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy: Validation of the MSKCC Breast Nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1128-35.
16. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Roberts MV, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005;190(4):543-50.
17. Bartels HS. Fatores de risco para metástases em linfonodos não sentinelas em pacientes com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. 109p.
18. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaad NM, Vargas HI. Evaluation of the three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1014-9.