

Falso-negativo no exame de congelação do linfonodo sentinela em câncer de mama

False negative in sentinel node frozen section on breast cancer

Sabas Carlos Vieira¹, Juliana Teixeira Ribeiro², Nayara Maria Gomes Almeida², Kelianny Carla Duarte de Araújo², Amanda Eugênia Almeida Rocha², Flávio Willamis Ferreira Melo Júnior², Lina Gomes Santos³, Benedita Andrade Leal de Abreu⁴, Adriana de Moraes Santos⁵

Descritores

Neoplasias da mama
Biópsia de linfonodo sentinela
Linfocintigrafia
Secções congeladas
Reações falso-negativas

Keywords

Breast neoplasms
Sentinel Lymph Node Biopsy
Lymphoscintigraphy
Frozen sections
False negative reactions

RESUMO

Objetivo: Avaliar a taxa de falso-negativo do exame de congelação do linfonodo sentinela em câncer de mama e os fatores associados à mesma. **Método:** Duzentos e noventa e nove pacientes com câncer de mama que se submeteram à linfocintigrafia com uso de tecnécio-99m e biópsia de linfonodo sentinela (LS) entre Março/2005 e Fevereiro/2009 foram avaliadas em relação às seguintes variáveis: idade, tamanho do tumor, padrão de drenagem linfática à linfocintigrafia, características histológicas do tumor (tipo e grau de diferenciação) e diagnóstico do exame de congelação e histopatológico definitivo do LS. **Resultados:** A taxa de falso-negativo no exame de congelação do LS foi 4,3% (10 casos). A especificidade foi 100%; a sensibilidade, 87,2%; o valor preditivo positivo, 100% e o valor preditivo negativo foi 95,7%. Nenhuma das variáveis avaliadas esteve associada a aumento na incidência de falso-negativo. Houve associação entre tamanho do tumor e incidência de metástase axilar ($p=0,00008$). **Conclusões:** A taxa de falso-negativo do exame de congelação do LS foi 4,3% e nenhuma das variáveis avaliadas se correlacionou com esse evento.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the rate of false-negative sentinel node frozen section on breast cancer and its influencing factors. **Method:** two hundred and ninety nine patients with breast cancer that underwent lymphoscintigraphy with technetium-99m followed by sentinel node biopsy between March/2005 and February/2009 were evaluated in relation to the following factors: age, tumor size, lymphatic drainage pattern in the lymphoscintigraphy, tumor histologic features (differentiation, type and degree), frozen section diagnosis, and permanent section diagnosis. **Results:** The false negative rate in the sentinel node frozen section was 4.3% (10 patients). The specificity was 100%, the sensitivity was 87.2%, positive predictive value was 100% and the negative predictive value was 95.7%. None of the variables evaluated were associated with a raise in the false-negative incidence. There was an association between the tumor size and the incidence of axillary metastasis ($p=0,00008$). **Conclusion:** The false-negative rate of the sentinel node frozen section was 4.3% and none of the evaluated variables was associated with this event.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Piauí (UFPI) e nas clínicas Bionuclear e Oncocentro – Teresina (PI), Brasil.

¹Professor Adjunto do Departamento de Clínica Geral da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

²Acadêmicos de Medicina da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

³Professora Adjunta do Departamento de Medicina Especializada da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

⁴Professora Adjunta de Propedêutica II da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí (UESPI) – Teresina (PI), Brasil.

⁵Acadêmica de Medicina da Faculdade Novafapi – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Sabas Carlos Vieira – Rua Félix Pacheco, 2.159, sala 305 – CEP: 64001-160 – Teresina (PI), Brasil –

E-mail: sabas.vieira@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 21/11/2012. Aceito em: 23/04/2012

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), esperam-se, para o ano de 2012, 52.680 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Trata-se da neoplasia maligna mais prevalente na população feminina brasileira¹.

O local de disseminação inicial do câncer de mama são os linfonodos axilares. É sabido que o envolvimento metastático da axila progride regularmente do primeiro para o segundo e, daí, para o terceiro nível de linfonodos. Metástases que não obedecem esta seqüência são raras (2% dos casos), denominadas metástases saltatórias²⁻⁴.

Durante muitos anos a linfonodectomia axilar radical foi parte fundamental no estadiamento e tratamento cirúrgico do câncer de mama^{2,4}, mas, à medida que os casos passaram a ser diagnosticados mais precocemente, observou-se que nem sempre este procedimento era necessário, pois algumas vezes não havia nenhuma evidência de comprometimento linfonodal. Com a descoberta de que a disseminação metastática do melanoma ocorria primeiramente para o linfonodo sentinela (LS), ou seja, aquele que primeiro recebe a drenagem linfática da região onde se situa o tumor, aventou-se a possibilidade de fato semelhante ocorrer no câncer de mama². Assim, na década de 90 constatou-se que a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) era capaz de prever com segurança o *status* axilar no câncer de mama^{5,6}, que é o principal fator prognóstico para essas pacientes^{7,8}.

Nos últimos anos o uso da técnica do LS tem se estabelecido como uma ferramenta importante no tratamento das pacientes com câncer de mama, selecionando as que necessitam ou não de linfonodectomia axilar radical^{2,9,10}. Mais recentemente, o esvaziamento axilar tem sido semelhante em pacientes com até dois LS comprometidos que se submeteram a tratamento conservador, radioterapia em campos tangenciais e tratamento sistêmico, como demonstrado em um estudo randomizado em que as taxas de sobrevida global e livre de doenças foram semelhantes entre o grupo submetido e o não submetido à linfonodectomia¹¹. Este procedimento, assim como suas complicações (infecção pós-operatória, seroma, restrição da mobilidade do ombro, linfedema e lesões nervosas) têm diminuído com a pesquisa do LS^{6,9,10}. Entretanto, a maior preocupação relativa à BLS é a ocorrência de falso-negativo no exame de congelação peroperatório, pois leva a maioria dessas pacientes a submeter-se a um procedimento cirúrgico adicional após o resultado definitivo do exame histológico de parafina, determinando, assim, atraso e aumento significativos nos custos do tratamento. Segundo os estudos mais recentes, esta taxa tem variado de 4,7–16,7%⁸.

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de falso-negativo no exame peroperatório do linfonodo sentinela no câncer de mama em um centro de referência do Nordeste do Brasil e analisar fatores anatomoclínicos relacionados a esse evento.

Métodos

Estudo retrospectivo que incluiu todas as pacientes que se submeteram à pesquisa de LS em uma clínica de medicina nuclear da cidade de Teresina (PI) entre Março de 2005 e Fevereiro de 2009. Foram incluídas mulheres portadoras de tumores únicos de mama T1 ou T2 (menores de três centímetros) com axila clinicamente negativa, sem tratamento prévio (quimioterapia ou radioterapia, ou cirurgia axilar prévia). Foram excluídas gestantes, pacientes com prontuários incompletos, tumores bilaterais e multifocais.

Obtiveram-se as seguintes variáveis: idade, maior diâmetro tumoral, padrão de drenagem linfática à linfocintilografia, características histológicas do tumor (tipo e grau de diferenciação) e diagnósticos intraoperatório e histopatológico definitivo do LS. A linfocintilografia foi realizada cerca de 24 horas antes do procedimento cirúrgico, após injeção subdérmica de 200 a 400 μ Ci de Dextran-500 marcado com Tecnécio-99m. A injeção foi feita em quatro diferentes pontos e as imagens, adquiridas seis horas após a injeção do contraste nas incidências anterior e lateral, para visualização dos linfonodos e demarcação da projeção dos mesmos na pele utilizando-se um gama probe (EUROPROBE[®]).

No dia seguinte era realizado o procedimento cirúrgico sob anestesia geral. Após procedimento anestésico, utilizou-se um gama probe para identificação do LS, que era ressecado e enviado para o exame de congelação. Quando mais de um linfonodo sentinela era detectado pelo probe, todos eram avaliados pelo exame intraoperatório.

Nos linfonodos com diâmetro inferior a um centímetro, realizou-se secção longitudinal e *imprint* para estudo citológico. Naqueles com diâmetro superior a um centímetro, realizaram-se secções transversais e posteriormente *imprint* em todas as secções. Uma destas era selecionada e congelada no criostato, corada pelo método da hematoxilina-eosina e avaliada à microscopia óptica (MO). Havendo impressão macroscópica de comprometimento tumoral, selecionava-se essa área para realizar *imprint* e congelação. Independente do resultado do exame de congelação, o material remanescente era utilizado para estudo definitivo do LS após processamento histológico, o que confirmava a positividade ou negatividade do linfonodo avaliado. Metástases nodais foram classificadas em micrometástases (≤ 2 mm) ou macrometástases (≥ 2 mm). Não foi realizado estudo imuno-histoquímico.

Todas as pacientes submeteram-se à excisão sincrônica do tumor de mama por cirurgia conservadora ou mastectomia total e BLS. Na presença de metástase no LS ao exame de congelação, foi realizada linfonodectomia axilar nível I e II. O nível III foi esvaziado somente quando havia linfonodos clinicamente tumorais nesse nível. Na ocorrência de falso-negativo da BLS intraoperatória, realizou-se posteriormente complementação da dissecação axilar ou radioterapia.

Realizou-se estatística descritiva para caracterização e obtenção dos resultados e análise de regressão múltipla (programa Winstat[®]), adotou-se um nível de significância de 5%. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo foram calculados pelas fórmulas padrão. O estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Resultados

Foram incluídas 299 pacientes com idade entre 26 e 81 anos (média de 54,1 anos), sendo que 92% realizaram somente linfocintilografia e 8%, linfocintilografia e ROLL (Tabela 1). Em 4,3% das pacientes não houve drenagem do radiofármaco. A axila foi o sítio mais frequente de localização do linfonodo sentinela (93%); em sete casos (2,3%), houve drenagem conjunta para a cadeia mamária interna e, em apenas um caso (0,4%), a drenagem foi feita exclusivamente para a mamária interna. A média do maior diâmetro dos tumores foi de 2,2 cm e o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo (81,9% dos casos), seguido por carcinoma ductal *in situ* (7% dos casos). Foram ressecados, ao todo, 482 linfonodos, com uma média de 1,6 por paciente.

Tabela 1. Características das pacientes incluídas no estudo

Característica	Nº de pacientes
Casos	229
Idade média (variação)(anos)	54,1 (26–81)
Técnica de medicina nuclear realizada	
Roll	1
LNS	274
Roll+LNS	24
Padrão de drenagem à linfocintilografia	
Axilar	285
Mamária interna ^a	8
Não drenou	13
Tratamento cirúrgico realizado	
Mastectomia	103
Cirurgia conservadora ^b	196
Tipo histológico	
CDI ^c	245
CDIS ^d	21
CLI ^c	12
Outros	21
Grau de diferenciação	
G1	66
G2	133
G3	100
Tamanho médio (cm)	1,8 x 2,2

^aDentre esses, sete tiveram drenagem conjunta para a cadeia axilar;

^bQuadrantectomia, Setorectomia e outros; ^cCarcinoma Ductal Invasivo;

^dCarcinoma Ductal In Situ; ^eCarcinoma Lobular Invasivo.

Fonte: Clínica Bionuclear/UFPI/Oncocentro – Teresina (PI), Brasil.

A taxa global de comprometimento linfonodal no estudo histopatológico definitivo foi 26,1%. Em cinco casos (1,7% do total), foram encontradas micrometástases ao exame definitivo, sendo que em apenas três o resultado foi negativo ao exame de congelação.

Em dez casos, o diagnóstico do exame intraoperatório foi negativo, mas o histopatológico definitivo para metástase foi positivo (taxa de falso-negativo de 4,3% – 10/231). Dessas dez pacientes, três apresentaram somente micrometástases. Uma delas foi submetida ao esvaziamento axilar e as outras duas à radioterapia adjuvante na região axilar. Entre as demais sete pacientes com LS falso-negativo, quatro realizaram complementação da dissecação axilar (média de 14,5 linfonodos retirados por paciente). As outras três submeteram-se à irradiação axilar adjuvante. O exame de congelação identificou corretamente os linfonodos como positivos ou negativos em 289 casos (acurácia de 96,6%). Do total, 221 foram negativos no exame de congelação e na parafina (especificidade de 100%). Sensibilidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram 87,2, 100 e 95,7%, respectivamente. Não houve casos falso-positivos (Tabela 2).

Idade, tamanho do tumor, grau de diferenciação e tipo histológico não influenciaram a ocorrência de falso-negativo no exame de congelação do linfonodo sentinela. O tamanho do tumor esteve associado a uma maior incidência de metástase axilar ($p=0,00008$).

Discussão

O *status* axilar é o fator prognóstico isolado mais importante nos tumores de mama e pode ser determinante na indicação da terapia adjuvante sistêmica^{7,8}. O objetivo principal da BLS é identificar pacientes linfonodo sentinela negativos, para que estas não se submetam à dissecação axilar, já que a probabilidade de que outros linfonodos contenham tumor metastático quando o LS é negativo é de apenas 5%^{6,7,12-14}. Entretanto, quando o resultado do exame de congelação revela um resultado falso-negativo, a paciente deve submeter-se a um segundo procedimento cirúrgico, gerando estresse, causando retardo na

Tabela 2. Comparação entre o exame de congelação e o histopatológico definitivo em relação ao total de pacientes

	Exame definitivo		Total
	Positivo	Negativo	
Exame de congelação			
Positivo	68	0	68
Negativo	10	221	231
Total	78	221	299

Sensibilidade: 87,2%; Especificidade: 100%; Valor Preditivo Positivo: 100%; Valor Preditivo Negativo: 95,7%; Acurácia: 96,6%; Taxa de falso-negativos: 4,3%; Fonte: Clínica Bionuclear/UFPI/Oncocentro – Teresina (PI), Brasil

adjuvância e aumento nos custos do tratamento^{8,15}. Se o linfonodo sentinela é positivo, dissecação linfonodal axilar complementar deve ser realizada no mesmo ato cirúrgico, tendo em vista que em 13–60% dos casos há linfonodos não-sentinela com metástase^{8,15}. No entanto, esta conduta está sendo modificada em todo o mundo em função de estudos randomizados que não demonstram diferença na sobrevida quando até dois LS são comprometidos¹¹.

Assim, apesar do seu custo e do tempo cirúrgico adicional necessário para realização, o exame de congelação transoperatório tem óbvio benefício quando positivo, permitindo esvaziamento axilar imediato. Entretanto, ainda há muita controvérsia em relação à acurácia do mesmo para a detecção de metástases axilares e do seu impacto na conduta posterior se falso negativo, principalmente quando são encontradas micrometástases ao exame histopatológico definitivo.

Neste estudo, em 4,3% das pacientes que se submeteram à linfocintilografia não houve drenagem do radiofármaco para nenhuma cadeia linfonodal. Fatores como propriedades do radiofármaco, idade da paciente, local (intratumoral *versus* periareolar) e técnica de injeção (intradérmica *versus* subdérmica) estão associados a esse fenômeno¹⁶. Aplicação subdérmica pode subestimar a visualização de linfonodos fora da axila, já a intradérmica pode melhorar o mapeamento axilar. A cadeia mamária interna é somente vista com a abordagem peritumoral^{17,18}. Massagem local após a injeção do radiofármaco melhora significativamente a captação do mesmo pelo LS, aumentando a sensibilidade do procedimento^{17,19}.

A acurácia verificada neste estudo foi de 96,6%, com uma taxa de falso-negativo (TFN) de 4,3%. A literatura mostra uma variação nos valores de acurácia e falso-negativos nos diversos estudos: 95–100% para a acurácia e 4,7–16,7% para a TFN, entretanto a variabilidade de métodos utilizados pode levar às diferenças encontradas^{8,20,21}. Quanto à sensibilidade e especificidade, foram encontrados os valores 87,2% e 100%, respectivamente, compatíveis com as variações reportadas na literatura^{8,9}. Esses valores são altos o suficiente para assegurar a detecção de metástases linfonodais e evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários^{8,22,23}.

Não foi encontrada nenhuma variável associada à ocorrência de resultado falso-negativo no presente estudo. Entretanto, há na literatura dados que apontam para tipo histológico (carcinoma lobular) e tamanho do tumor metastático (micrometástase) como fatores de redução da acurácia do método, estando associados a maiores taxas de falso-negativo^{5,8,9,15,23,24}. O carcinoma lobular apresenta tipicamente citologia de baixo grau e arquitetura dispersa, que podem mimetizar histiocitos nodais benignos, dificultando sua detecção tanto ao exame intraoperatório quanto ao histopatológico definitivo⁹.

Alguns estudos mostram uma associação estatisticamente significativa entre o tamanho do tumor (T2 e T3) e a sensibilidade do exame intraoperatório, mas sem relação com o tipo histológico^{8,24,25}. Outros autores, entretanto, não confirmam a associação da sensibilidade com o tamanho do tumor, mas reportam uma sensibilidade significativamente aumentada para carcinomas ductais invasivos em comparação com os tipos lobulares^{8,25}.

O tamanho do tumor esteve associado, no presente estudo, a aumento na incidência de metástase axilar ($p < 0,00008$), o que é compatível com resultados já publicados^{8,10}.

As metástases linfonodais foram classificadas pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em células tumorais isoladas (CTI) (blocos $\leq 0,2$ mm), micrometástases (variando de 0,2 a 2 mm) e macrometástases (> 2 mm)^{9,26}. A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) pode ser utilizada na confirmação de micrometástases e na pesquisa de CTI não identificáveis à MO convencional. A detecção de micrometástases pela IHQ tem se mostrado superior à revisão de lâminas coradas por hematoxilina-eosina (13,2 *versus* 7,4 %), sendo capaz de mudar o estadiamento de alguns pacientes²⁷. Em nosso estudo, não foi utilizada a técnica de IHQ. Os casos de micrometástase detectados por hematoxilina-eosina tiveram a axila esvaziada ou foram submetidos à radioterapia adjuvante.

O estudo holandês *Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish* (MIRROR) demonstrou maior taxa de recorrência local e redução na sobrevida livre de doença em cinco anos para as pacientes com envolvimento linfonodal mínimo sem tratamento sistêmico adjuvante, em comparação com as pacientes com LS negativo. Demonstrou também que, entre as pacientes que tiveram terapia adjuvante, houve melhora significativa na sobrevida livre de doença²⁸. Outro estudo holandês demonstrou resultados semelhantes e, resguardando as diferenças no método, concluiu que a dissecação linfonodal axilar, apesar de maximizar o controle local da doença, não tem efeito na terapia sistêmica e, portanto, não melhora sobrevida nem diminui a recorrência local da doença¹⁵.

Em contrapartida, outros trabalhos não demonstraram recorrência local ou metástases à distância, nessas pacientes com envolvimento linfonodal mínimo, ou apresentaram risco não significativo para esses eventos em casos de micrometástases quando comparados com linfonodos sentinela negativos^{8,23,29,30}.

A superioridade da BLS sobre a dissecação linfonodal axilar total (DLAT) tem sido cada vez mais evidenciada. Um estudo italiano publicado recentemente mostrou maior sobrevida e menor incidência de outros tipos de câncer em pacientes com tumor de mama que se submeteram apenas à BLS, quando comparados com aqueles que realizaram BLS

e DLAT. Embora a diferença não tenha alcançado níveis estatisticamente significantes, sinaliza para o fato de que preservar linfonodos saudáveis pode ser benéfico para o paciente¹⁰. Um grande estudo randomizado com seguimento longo, realizado pelo *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG Z0011) demonstrou que o comprometimento de um ou dois linfonodos sentinela não alterou a sobrevida e as taxas de recidiva com ou sem esvaziamento da axila, portanto, nesses casos, não há mais indicação para esvaziamento axilar¹². Desse modo, se pacientes com câncer de mama e linfonodo axilar clinicamente negativo submetem-se à BLS e, no exame intraoperatório, o mesmo é macroscopicamente normal e não há linfonodos confluentes na axila, deve-se questionar seriamente a realização do exame de congelação destes linfonodos, já que isto não mais alteraria a conduta.

Conclusões

No presente estudo, a taxa de falso-negativo da biópsia de congelação do LS foi de 4,3% e nenhuma variável anatomopatológica estudada associou-se com a ocorrência de falso-negativo.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet] Rio de Janeiro: INCA, 2012. [citado 4 jun. 2012]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>
2. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion: an analysis of 539 cases. *Cancer*. 1987; 59(4):682-703.
3. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrída S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349(9069):1864-7.
4. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152(6):765-72.
5. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(3):113-7.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrída S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(4): 368-73.
7. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer*. 1999;85(11):2433-8.
8. Cipolla C, Calibi D, Fricano S, Vieni S, Gentile I, Latteri MA. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(6):685-91.
9. Jensen AJ, Naik AM, Pommier RF, Vetto JT, Troxell ML. Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer. *Am J Surg*. 2010;199(5):629-35.
10. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrída S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.
11. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
12. Moghimi M, Ghoddosi I, Rahimabadi AE, Sheikhvatan M. Accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with a high prevalence of axillary metastases. *Scand J Surg*. 2009;98(1):30-3.
13. Taylor KO. Morbidity associated with axillary surgery for breast cancer. *ANZ J Surg*. 2004;74(5):314-7.
14. Mitchell ML. Frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes: the first six years. *Modern Pathology* 2005;18(1):58-61.
15. Geertsema D, Gobardhan PD, Madsen EVE, Albrechts M, van Gorp J, de Hooge P, et al. Discordance of intraoperative frozen section analysis with definitive histology of sentinel lymph nodes in breast cancer surgery: complementary axillary lymph node dissection is irrelevant for subsequent systemic therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2690-5.
16. Buchpiguel CA. Controvérsias e avanços técnicos na detecção do linfonodo sentinela. *Radiol Bras*. 2004;37(4):III-V.
17. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou VJ, Martino M, Hassan-Sebbag N, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med*. 2003;44(8):1232-7.
18. Van Der Ent FW, Kengen RA, Van Der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2001;234(1):79-84.
19. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E, et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2001; 192(1):9-16.
20. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7(12):983-90.
21. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*. 2008;247(2):207-13.
22. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):173-80.
23. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Moch H, Schaer G, et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):129-36.
24. Van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbilijl JHG. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):276-80.
25. Chan SW, LaVigne C, Port E, Fey JV, Brogi E, Borgen PJ, et al. Does the benefit of sentinel node froze section vary between patients with invasive duct, invasive lobular, and favorable histologic subtypes of breast cancer? *Ann Surg*. 2008;247(1):143-9.

26. American Joint Committee on Cancer (EUA). Breast. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et. al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2002.
27. Marinho VFZ, Zagury MS, Caldeira LG, Gobbi H. Micrometástases de carcinoma da mama em linfonodos axilares: detecção por imunistoquímica versus hematoxilina e eosina. J Bras Patol Med Lab. 2004;40(2):127-32.
28. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and outcome of breast cancer. New Engl J Med. 2009;361(7):653-63.
29. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg. 2005;241(1):152-8.
30. Bulte CS, van der Heiden-van der Loo M, Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumor negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(1):25-31.