

Predição de metástase axilar no câncer de mama inicial de acordo com o subtipo imunoistoquímico

Prediction of metastatic axillary in early breast cancer according to the immunohistochemical subtype

Helio Rubens de Oliveira Filho¹, Maria Carolina Formigoni¹, Lucia Maria Martins Zuliani¹, Marcia Antunes Chico de Oliveira², Jose Roberto Filassi³, José Aristodemo Pinotti⁴, Edmund Chada Baracat⁵, Marcos Desiderio Ricci⁶

Descritores

Neoplasias da Mama
Perfilação da Expressão Gênica
Linfadenectomia
Imunoistoquímica
Biópsia de Linfonodo Sentinela

Keywords

Breast Neoplasms
Gene Expression Profiling
Lymph Node Excision
Immunohistochemistry
Sentinel Lymph Node Biopsy

RESUMO

Objetivos: O *status* de envolvimento axilar é um importante fator prognóstico em pacientes com câncer de mama precoce. Se obtivermos um método para prever o status axilar, com os benefícios da abordagem padrão — com esvaziamento axilar e biópsia de linfonodo sentinela — sem seus efeitos colaterais vamos realizar um grande avanço na avaliação e tratamento do câncer de mama precoce. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal retrospectivo com base nos prontuários de pacientes com câncer de mama invasivo, não metastático, com qualquer idade, atendidas entre 1999 e 2007 no Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Clínica José Aristodemo Pinotti, cujo estudo histopatológico e imunoistoquímico foi supervisionado por um único médico patologista. Realizamos uma subdivisão imunoistoquímica dos tumores, sendo considerado Luminal A os tumores com receptores hormonais positivos e HER 2 negativo; Luminal B os com receptores hormonais positivos e HER 2 positivo; HER 2 as pacientes com receptores hormonais negativos e HER 2 positivo e triplo negativo aquelas com receptores hormonais e HER 2 negativos. Correlacionamos esses subtipos com probabilidade de acometimento linfonodal axilar. **Resultados:** Duzentos e trinta e nove casos foram analisados. No subtipo Luminal A, a possibilidade de metástase foi maior. Essa foi a única associação que apresentou diferença estatisticamente significante. As pacientes que possuíam tumores triplo negativos tiveram, aproximadamente, 90% menos chance de metástase linfonodal que as pacientes com tumor Luminal A. **Conclusão:** As pacientes com tumor Luminal A apresentaram, significativamente, maior probabilidade de metástase linfonodal axilar.

ABSTRACT

Objective: The status of axillary involvement is a major prognostic factor in patients with early breast cancer. If we obtain a method to predict the axillary status, with the benefits of the standard approach — axillary dissection and sentinel lymph node biopsy — without its side effects we will hold a major advance in the assessment and treatment of early breast cancer. **Methods:** We conducted a

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Colaborador da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

²Assistente do setor de Mastologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

³Chefe do setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Professor catedrático da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵Professor titular da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP – São Paulo (SP), Brasil.

⁶Assistente Doutor do setor de Mastologia da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

Endereço para correspondência: Marcos Desiderio Ricci – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar – CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: oncogineco@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 19/06/2013. Aceito em: 26/06/2013

*retrospective cross-sectional study based on records of patients with invasive breast cancer, non metastatic, with any age, treated between 1999 and 2007 in the Hospital das Clínicas, of the Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, and Clínica José Aristodemo Pinotti whose histopathological and immunohistochemical studies were supervised by a single pathologist. We performed an immunohistochemical subdivision of the tumors in Luminal A the tumors with hormone receptor positive and HER 2 negative, Luminal B, the hormone-receptor positive and HER 2-positive, HER2 patients with hormone receptor negative and HER 2-positive, and those with triple negative hormone receptors and HER 2 negative. Those subtypes were correlated with predicting the likelihood of axillary lymph node involvement. **Results:** Two hundred and nine cases were analyzed. In the Luminal A, the possibility of axillary metastasis was higher. That was the only combination that showed statistically significant difference. The patients who had triple-negative tumors had approximately 90% less chance of lymph node metastasis than patients with tumors Luminal A. **Conclusion:** The patients with Luminal A tumors showed a significantly association with greater likelihood of axillary lymph node metastasis.*

Introdução

O conhecimento acerca de dados de biologia molecular e o imunoistoquímico têm sido importantes no estabelecimento da terapêutica, muitas vezes tão importante quanto os dados de estadiamento, como tamanho tumoral e *status* dos linfonodos axilares^{1,2}. Os programas de rastreamento mamográfico têm contribuído no aumento no número de casos de câncer diagnosticados em estádios iniciais, com altas taxas de sobrevida local e livre de doença³.

Na atualidade, o tratamento cirúrgico padrão do câncer de mama pode incluir a cirurgia conservadora ou radical, com a biópsia do linfonodo sentinela ou o esvaziamento axilar⁴. A análise patológica do status axilar é parte importante do estadiamento nas mulheres com estágio clínico inicial. Além da biópsia do linfonodo sentinela e esvaziamento axilar, muitos métodos têm sido testados para obter a análise precisa do *status* axilar, como exame clínico, exames de imagem — ultrassonografia e PEC/CT —, com precisão inferior ao estudo anatomopatológico⁵⁻⁹.

A avaliação gênica dos tumores de mama tem uma enorme heterogeneidade nas apresentações do genótipo, cada um definindo um prognóstico específico. Perou et al., por meio de estudo genético por microarray contra um conjunto de clones de cDNA 456, identificaram quatro grupos moleculares diferentes primários do câncer de mama, que em estudos prospectivos mostraram resultados diferentes. Os subtipos foram Luminal A, Luminal B, HER2 e Basal-like¹⁰. Como são inviáveis para aplicação rotineira, Nielsen et al. procuraram estabelecer uma analogia entre o subtipo de câncer de mama com base na expressão gênica e seu perfil imunoistoquímico com base na análise conjunta dos receptores hormonais e expressão de HER2¹¹. Com base nesse estudo, eles traduziram os quatro subtipos moleculares do câncer de mama em subtipos

imunoistoquímicos, utilizando o receptor de estrógeno (RE), o receptor de progesterona (RP) e 2 HER¹¹.

O predictor ideal de metástase no linfonodo axilar deve ser de baixo custo, alta precisão, facilmente reprodutível e não causar danos ou efeitos colaterais ao paciente. Entre os métodos conhecidos para prever o envolvimento dos linfonodos axilares — dissecação axilar, biópsia de linfonodo sentinela, avaliação clínica e avaliação de métodos de imagem —, o método que melhor se adapta a essas características é uma associação de fatores prognósticos que tem uma alta precisão de previsão de envolvimento de linfonodo.

Métodos

Realizamos um estudo transversal retrospectivo baseado na análise dos relatórios anatomopatológicos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo não metastático, tratadas entre 1999 e 2007. As pacientes foram tratadas na disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e na Clínica Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. Os estudos anatomopatológicos e imunoistoquímicos foram supervisionados por um único patologista.

O estudo incluiu pacientes com carcinoma ductal invasivo menores que cinco centímetros, aferido por paquímetro, e tratadas cirurgicamente por meio de excisão total do tumor e amostragem axilar por linfadenectomia ou biópsia do linfonodo sentinela. O estudo excluiu pacientes gestantes e aquelas submetidas a tratamento neoadjuvante, quimioterapia, terapia hormonal ou radioterapia.

Todos espécimes obtidos por ressecção de mama e linfadenectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela foram inteiramente fixados em parafina. O RE, RP, e o HER 2 foram analisados a partir de fragmentos do tumor obtidos pelo

produto das biópsias percutâneas de diagnóstico. O método de detecção imunohistoquímica utilizando a técnica de peroxidase de biotina estreptavidina foi realizado em todos os casos. A avaliação dos resultados de imunohistoquímica foi realizada da seguinte forma: RE e RP foram considerados positivos se mais de 10% das células neoplásicas mostrou coloração na membrana, geralmente associada com a citoplasmática. Foram considerados HER 2 positivo a expressão forte (+3). O HER2 +1 foi considerado negativo, e o HER2 +2 foi submetido ao exame de FISH para definir a positividade.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o envolvimento metastático axilar. Posteriormente, cada paciente foi agrupado de acordo com o subtipo de imunohistoquímica¹⁰.

Subtipo imunohistoquímico: Luminal A (RE positivo e/ou RP positivo e HER2 negativo), Luminal B (RE positivo e/ou RP positivo e HER2 positivo), HER2 (RE e RP negativos e HER2 positivos), e Triplo Negativo (RE, RP e HER2 negativos).

Para atender os objetivos, a metástase do linfonodo foi associada com o subtipo imunohistoquímico, com uso de frequências absolutas e relativas e a presença de associação com o uso do teste χ^2 ou relação de probabilidade e foram calculados *Odds Ratios* (OR) com seus respectivos intervalos com 95% de confiança, como medida de associação.

Estudamos as associações entre o subtipo imunohistoquímico e a metástase axilar utilizando o teste de razão de probabilidade ou teste exato de Fisher. Os testes foram usados com nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do National Health Council publicadas em 1966, com base na Resolução CNS 196/96.

Resultados

Dados sobre 239 pacientes foram analisados e capturados na forma indicada pelos critérios. Dessas pacientes, 163 (68,2%) não tinham metástase axilar e 76 (31,8%) tinham metástase axilar. Entre os casos analisados e divididos pelo subtipo imunohistoquímico, observamos uma maior prevalência do Luminal A e do Luminal B, seguido pelo Triplo Negativo e HER2 (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência do subtipo imunohistoquímico

Subtipo	n (%)
Luminal A	178 (74,5)
Luminal B	33 (13,8)
Triple negative	19 (7,9)
HER2	9 (3,8)
Total	239 (100)

Observando os dados absolutos de cada subtipo, verificamos que o subtipo Luminal A tem maior probabilidade de metástase linfonodal axilar. Essa foi a única combinação que mostrou uma diferença estatisticamente significativa, com $p < 0,013$ (OR 1,0; IC95% 0,66–2,37). Nos subtipos Luminal B (OR 1,18; IC95% 0,54–2,57), HER 2 (OR 2,59; IC95% 0,67–9,99) e Triplo Negativo (OR 0,11; IC95% 0,01–0,88) não encontramos associações estatisticamente significativas, com $p > 0,05$, entre o subtipo imunohistoquímico e a metástase axilar.

Discussão

A biópsia de linfonodo sentinela representou um grande avanço cirúrgico na história do tratamento cirúrgico do câncer de mama, mas apresenta dificuldades de logística e financiamento para os países em desenvolvimento. Entre essas dificuldades tem-se o custo dos radiofármacos, a necessidade da presença de uma equipe de medicina nuclear com todo o equipamento necessário, uma equipe de patologia e elementos que permitam o exame do linfonodo durante a cirurgia.

A abordagem axilar deve ser reconsiderada em algumas situações. De acordo com Yip et al., pacientes com tumores menores que 5 cm são boas candidatas para biópsia de linfonodo sentinela, porque a probabilidade de envolvimento metastático linfonodal axilar é de aproximadamente 25%. Isso difere de pacientes com tumores maiores que 5 cm, cuja probabilidade de metástase linfonodal axilar é de cerca de 45%. Para esses pacientes, a dissecação axilar pode ser a abordagem ideal¹².

Neste estudo, observamos que os linfonodos foram livres de metástase em 68,2% dos casos, corroborando a literatura que calcula valores de cerca de 70%¹³. Assim, observa-se que cerca de 70% dos casos de biópsia do linfonodo axilar não adiciona quaisquer informações adicionais para terapia adjuvante, além de causar alguma morbidade¹⁴⁻¹⁶. Além disso, na grande maioria dos pacientes com tumores de mama precoce, a metástase ocorre em um ou dois linfonodos^{17,18}. Assim, olhamos para um grupo de pacientes que podem se beneficiar de abordagem axilar seletiva ou nenhuma biópsia axilar. Pacientes com idade superior a 50 anos têm uma baixa probabilidade de metástase linfonodal¹⁹⁻²¹. Nouh et al. concluíram que a probabilidade de metástase linfonodal é 3 vezes maior nas pacientes com 40 anos do que naquelas com mais de 60 anos¹⁹.

Nos pacientes estudados, observamos uma prevalência elevada do subtipo Luminal A (74,5%), que é consistente com a literatura²²⁻²⁴. Claramente, observamos neste grupo uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar, que pode ser resultado do maior número de pacientes neste grupo. Esses dados são consistentes com Gann et al., que revelaram que os tumores com a presença de receptores hormonais têm uma maior probabilidade de metástase linfonodal axilar²⁵. Lee et al. demonstraram um estudo de prevalência de metástase linfonodal axilar no câncer de

mama de estágio inicial, uma maior probabilidade de metástase axilar em tumores triplo negativos²³. O oposto foi demonstrado neste estudo: os tumores triplo negativos foram aqueles com a menor probabilidade de metástase linfonodal, embora o número de pacientes estudados por Lee et al.²³ versus aqueles neste estudo sejam semelhantes (361 e 239, respectivamente).

Cheang et al. usaram o marcador Ki67 (marcador de proliferação) como um diferencial entre a Luminal A e B (>13,25% Luminal B e <13,25% Luminal A)²⁶. Ao analisar dados de nossos registros, descobrimos que um número significativo de pacientes não tinham esse marcador como rotina, especialmente em antigos registros, o que nos impediu de fazer tal subdivisão. Os marcadores que usamos (RE, RP e HER2) também foram utilizados e validados por outros autores²²⁻²⁹.

Quando se considera a perda de benefício que essas pacientes têm ao serem submetidas à dissecação axilar, estudos realizados em pacientes acima de 60 anos e com câncer de mama de estágio inicial que foram aleatoriamente selecionadas para realizar ou não a dissecação axilar concluíram que não houve diferença na sobrevida global ou sobrevivência livre de doença^{30,31}. Uma metanálise recente demonstrou que pacientes com câncer de mama inicial e axilar negativo não têm nenhum ganho na sobrevivência quando submetidos à dissecação axilar³².

Uma hipótese que pode estar relacionada a uma maior probabilidade de metástase linfonodal é a presença do RP positivo. Numerosos estudos corroboram essa hipótese^{33,34}. Nossa análise demonstra que pacientes com subtipo Luminal têm uma maior probabilidade de metástase axilar em comparação com o Triplo Negativo, confirmando a hipótese provável de maior probabilidade de axilar espalhados nos tumores positivos do RP.

Bevilacqua et al. realizaram um estudo para calcular a probabilidade de metástase linfonodal em pacientes com carcinoma de mama baseado nas características moleculares de tumores³⁵. O estudo foi desenvolvido em forma de nomograma para prever o *status* do linfonodo axilar. A pesquisa que propomos, embora não desenvolvendo uma nomograma, utiliza a oncoproteína HER2, de extrema importância e preditora de prognóstico e terapia. Esse marcador não foi usado na preparação da nomograma MSKCC. Ainda outros marcadores de prognósticos têm sido usados por Bevilacqua et al., tais como tipo histológico, localização do tumor na mama, invasão vascular linfática, multifocalidade, tipo histológico e grau, e a falta de dados clínicos pode ter prejudicado este estudo.

A taxa de falsos negativos em biópsia de linfonodo sentinela é entre 5 e 12%³⁵⁻³⁷, que é alta — especialmente quando observando o trabalho do Hospital Royal Marsden^{20,36-38}. Nesse estudo, 291 pacientes com câncer de mama operável não sofreram dissecação axilar; eles foram observados por 10 anos após um índice de recorrência axilar de 22%; 56% dos pacientes com recorrência axilar não tiveram condições de operabilidade³⁹. Cutuli et al. sugeriram que o procedimento padrão para abordagem axilar é a dissecação axilar e que a biópsia de linfonodo sentinela é

realizada apenas em pacientes de baixo risco²⁰. Extrapolando os dados encontrados neste trabalho, podemos concluir que as pacientes de tumor triplo negativo seriam aquelas com máximo de benefícios da biópsia de linfonodo sentinela. O grande benefício da abordagem axilar menor é a diminuição de efeitos colaterais da dissecação axilar, em que cerca de 20 a 30% dos pacientes ficam com parestesias, limitação de movimento do ombro, dor no braço ou linfedema crônica⁴⁰⁻⁴².

Conclusão

Entre pacientes com câncer de mama de estágio inicial, com base na avaliação do padrão imunoistoquímico e da metástase axilar, podemos concluir que houve associação estatisticamente significativa em relação ao subtipo Luminal A.

Referências

1. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46:1-19.
2. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer*. 1977;40:574-87.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
4. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-53.
5. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:240-4.
6. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:31-5.
7. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1342-8.
8. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg*. 1995;82:1504-8.
9. van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, et al. Lammertsma AA, Teule GJ. Determinants of diagnostic performance of [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg*. 2002;236:619-24.
10. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.

12. Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg.* 2009;33:54-7.
13. Capdet J, Martel P, Charitansky H, Lim YK, Ferron G, Battle L, et al. Factors predicting the sentinel node metastases in T1 breast cancer tumor: an analysis of 1416 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1245-9.
14. Helms G, Kühn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:696-701.
15. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery.* 2005;138:56-63.
16. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26:5213-9.
17. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1997;79:1918-22.
18. Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distanti V, Cardona G, et al. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography--review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer (1994).* 1994;30A:40-4.
19. Nouh MA, Ismail H, El-Din NH, El-Bolkainy MN. Lymph node metastasis in breast carcinoma: clinicopathological correlations in 3747 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2004;16:50-6.
20. Cutuli B, Velten M, Martin C. Assessment of axillary lymph node involvement in small breast cancer: analysis of 893 cases. *Clin Breast Cancer.* 2001;2:59-65.
21. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, Berman C, Reintgen D, et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers <1 centimeter (T1A-T1B). *Am Surg.* 1999;65:857-61.
22. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PloS Med.* 2010;7(5):e1000279.
23. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY, Kim HK. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat.* 2010;42:30-6.
24. Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e20297.
25. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, et al. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol.* 2008;81:630-6.
26. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
27. Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan C, et al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:1656-64.
28. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5367-74.
29. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
30. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg.* 2005;242:1-6.
31. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24:337-44.
32. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2009;115:1613-20.
33. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol.* 1997;65:34-9.
34. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2001;71:723-8.
35. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol.* 2007;25:3670-9.
36. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999;229:536-41.
37. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:302-3.
38. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000;18:2560-6.
39. McKinna F, Gothard L, Ashley S, Ebbs S, Yarnold J. Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of women with early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1999;52:219-23.
40. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.* 1995;76:1491-512.
41. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776-81.
42. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer.* 1998;83:1362-8.