

## Original

## Relación entre el riesgo de metástasis en el ganglio centinela y los receptores estrogénicos en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama

M.T. Bajén<sup>a,\*</sup>, A.M. Benítez<sup>a</sup>, A. Domènech<sup>a</sup>, Y. Ricart<sup>a</sup>, J. Mora<sup>a</sup>, P. Notta<sup>a</sup>, D. Ramal<sup>a</sup>, A. Urruticoechea<sup>b</sup>, T. Soler<sup>c</sup> y J. Martín-Comin<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Bellvitge -IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología (ICO)-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge -IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de junio de 2010

Aceptado el 20 de julio de 2010

On-line el 15 de septiembre de 2010

## Palabras clave:

Ganglio centinela

Cáncer de mama

Receptores estrogénicos tumorales

Mujeres premenopáusicas y

posmenopáusicas

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la relación entre el estado pre o posmenopáusico de la paciente con carcinoma de mama (CM) y el riesgo de metástasis en el ganglio centinela (GC) y dentro de cada uno de esos grupos el riesgo según el estado de los receptores de estrógeno (RE).**Método:** Análisis de la base de datos de GC con 1.388 pacientes. Se estudiaron tres grupos de edad: A) posmenopáusicas ancianas, 200 pacientes,  $\geq 70$  años; B) posmenopáusicas más jóvenes, 89 pacientes, 55–69 años, y C) premenopáusicas, 85 pacientes,  $< 55$  años. En cada grupo se analizaron 2 subgrupos: tumores con RE positivos o negativos. Factores estudiados en cada grupo y subgrupo: pacientes con GC positivo, pacientes con ganglios no centinela (GNC) positivos, número de no detecciones quirúrgicas (NDQ) y pacientes no libres de enfermedad (NLE) tras 52 meses de seguimiento. Análisis estadístico: test de chi-cuadrado; significancia  $p \leq 0,05$ .**Resultados:** En las premenopáusicas el número de GC positivos es significativamente ( $p < 0,025$ ) mayor que en las posmenopáusicas y dentro de las premenopáusicas fundamentalmente en los tumores con RE negativos. El número de GNC positivos aumenta solo discretamente en las premenopáusicas y ocurre exclusivamente en tumores con RE negativos. El número de pacientes NLE es similar en los 3 grupos y en todos ellos es mucho más frecuente en pacientes con tumores con RE negativos.**Conclusiones:** El número de pacientes con GC positivo varía significativamente con el estado hormonal y no con la edad de la paciente, siendo más frecuentes en las premenopáusicas y fundamentalmente en tumores con RE negativos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

**Positive sentinel node risk in relation to oestrogen receptors in breast cancer in premenopausal and postmenopausal women**

## ABSTRACT

**Objective:** The influence of the relationship between pre- and post-menopausal stage of patients with breast cancer (BC) and the risk of sentinel lymph node (SLN) metastasis as well as the influence of oestrogen receptor (ER) status within each one of these groups were analyzed.**Methods:** A BC database with 1,388 patients was analysed. Three age groups were studied: A, elderly postmenopausal, 200 patients,  $\geq 70$  years old; B, younger postmenopausal, 89 patients, 55–69 years old; C, premenopausal, 85 patients,  $< 55$  years old. In each group 2 subgroups were analyzed: positive ER and negative ER tumours. Data analysed: SLN-positive patients, non-sentinel node (NSN)-positive patients, non-surgical detections (NSD) and non disease-free (NDF) patients after a follow-up of 52 months. Statistical analysis: chi-squared test, significance:  $P \leq 0.05$ .**Results:** SLN metastasis was significantly ( $P < 0.025$ ) more common in premenopausal than in postmenopausal patients, and within those, mainly in negative ER tumours. Positive-NSN increases slightly in premenopausal patients (exclusively in negative ER tumours). NDF patients are similar in the 3 groups and in all of them it is much more frequent in negative ER tumours.**Conclusion:** SLN metastasis varies significantly according to hormonal state and not according to age, being more frequent in premenopausal patients and mainly in ER negative tumours.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

## Keywords:

Sentinel node

Breast cancer

Tumour oestrogen receptor status

Premenopausal and postmenopausal

women

## Introducción

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, siendo el cáncer más frecuente en mujeres mayores de 70 años<sup>1</sup>. La comorbilidad también se incrementa con la edad, lo que puede

condicionar la duración y extensión de la cirugía. Así pues, si se pudiera evitar la cirugía axilar sin comprometer el control del tumor constituiría una ventaja muy destacable en este grupo de pacientes. La necesidad de la estadificación ganglionar en estas pacientes es un tema en controversia. Existe la percepción de que la estadificación regional en las pacientes añosas tiene menos influencia en la terapéutica posterior, a la vez que hay una creencia muy extendida de que en las pacientes de más edad existe un menor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos regionales<sup>2</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtbajen@bellvitgehospital.cat (M.T. Bajén).

Hay diversos estudios que confirman la impresión clínica de que la enfermedad en pacientes ańosas es más indolente y de que presentan un fenotipo biológico más favorable, como demuestra el hecho de que se den unas tasas de proliferación celular tumoral más bajas, una menor expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2), un contenido más alto de receptores de estrógeno y/o progesterona, una frecuencia menor de acumulación del p53 y, lo más importante, una mejor evolución<sup>3-5</sup>.

Es bien sabido que las pacientes ańosas tienen más probabilidad de padecer tumores con receptores de estrógeno positivos, por lo que en ellas el tratamiento hormonal juega un papel muy importante, quedando relegada la quimioterapia a un segundo lugar<sup>6</sup>.

Ya ha sido demostrado que con el incremento de edad se reduce significativamente el riesgo de metástasis en el ganglio centinela (GC)<sup>2</sup>. Pero no se ha estudiado dicho riesgo en relación al estado hormonal de la paciente (pre y posmenopáusicas).

Puesto que la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en cualquier grupo de población depende de la probabilidad pretest de detectar metástasis en el ganglio centinela, nuestro estudio ha sido concebido para investigar si el riesgo de metástasis en el ganglio centinela está en relación, más que con la edad, con el estado pre o posmenopáusicos de la paciente y dentro de cada uno de esos grupos cuál es el riesgo según se trate de un tumor con receptores de estrógeno (RE) positivos o negativos.

## Material y método

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo de la base de datos prospectiva de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, del servicio de medicina nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge. Desde junio de 2000 hasta diciembre de 2007 un total de 1.388 pacientes con cáncer de mama y sometidas a una biopsia selectiva de ganglio centinela fueron introducidas en la base de datos. A lo largo de los años, en la literatura, el corte de edad para considerar una paciente anciana ha ido incrementándose hasta los 70 años, en función de la prolongación que ha experimentado la esperanza de vida<sup>7</sup>. Por esta razón en nuestro estudio hemos considerado paciente anciana a aquellas mujeres con 70 años o más. El dintel de edad que separa la paciente premenopáusicas de la posmenopáusicas lo hemos colocado en 55 años.

También se ha estudiado el número de linfadenectomías positivas, es decir, la existencia de otros ganglios metastásicos en la pieza de linfadenectomía, habiéndose realizado esta por detectarse metástasis en el GC.

Asimismo, se ha registrado el seguimiento evolutivo de las pacientes, con el fin de calcular cuántas en cada grupo se hallan libres de enfermedad en el momento del estudio.

Cada uno de estos factores estudiados se ha analizado, además, dentro de cada grupo de edad según las pacientes presentaran tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos o negativos.

### Población del estudio

De las 1.388 pacientes hemos incluido en el presente estudio a 374 pacientes con carcinoma invasivo de mama y un tamaño tumoral  $\leq 3$  cm, a las que se les ha realizado un seguimiento medio de 52 meses. Se han diferenciado tres grupos: el grupo A, de posmenopáusicas ancianas, lo constituyen 200 pacientes, tienen 70 años o más, se les practicó la biopsia selectiva del GC

entre junio de 2000 y diciembre de 2007 y se les ha realizado un seguimiento durante una media de 35 meses; el grupo B, es el grupo de posmenopáusicas más jóvenes, del que forman parte 89 pacientes, tienen entre 55 y 69 años, se les sometió a la técnica del GC entre enero de 2001 y diciembre de 2004 y se les ha seguido clínicamente durante una media de 66 meses; y, por último, el grupo C, de premenopáusicas, con 85 pacientes que tienen menos de 55 años, fueron intervenidas también entre enero de 2001 y diciembre de 2004 y la media de seguimiento ha sido de 54,5 meses.

### Análisis anátomo-patológico

Se ha considerado GC positivo cuando se ha detectado la metástasis por tinción de hematoxilina-eosina o por inmunohistoquímica. Según el TNM si el tamaño de la metástasis detectada es  $> 2$  mm se ha considerado una macrometástasis, si el tamaño es entre 0,2 y 2 mm, micrometástasis y si es  $< 0,2$  mm, células tumorales aisladas (ITC).

Los ganglios de la pieza de linfadenectomía se analizaron únicamente con la tinción de hematoxilina-eosina.

### Análisis estadístico

La comparación entre muestras se ha realizado mediante el test de chi-cuadrado y se ha aplicado la corrección de Yates cuando los efectivos calculados estaban comprendidos entre 3 y 5. La significancia se determinó con una  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

El número de GC extraídos por paciente ha sido de 1,46 en el grupo A, de 1,6 en el grupo B y de 1,7 en el C.

El número de pacientes en que no se ha detectado quirúrgicamente el GC aumenta con la edad. En el grupo A, de posmenopáusicas ancianas, se da en 17 pacientes (17/200); en el grupo B, de posmenopáusicas más jóvenes, en 4 pacientes (4/89) y en el C, de premenopáusicas, en una paciente (1/85).

El número de pacientes con tumores con receptores de estrógeno negativos en el grupo A es de 18 (18/200), en el grupo B hay 14 pacientes (14/89) y en el C, 11 pacientes (11/85); no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad.

En cuanto a las pacientes con GC positivos aumenta significativamente ( $p < 0,025$ ) en el grupo de pacientes premenopáusicas con respecto a las pacientes posmenopáusicas. En el grupo A encontramos 37 pacientes (37/200), en el B, 16 pacientes (16/89) y en el C, 27 pacientes (27/85). Sin embargo, de estas pacientes el número de las que presentaron otros ganglios metastásicos en la pieza de linfadenectomía solo aumenta ligeramente con la edad: 6 pacientes en el grupo A (6/200), 5 en el grupo B (5/89) y 6 en el grupo C (6/85), sin haberse encontrado diferencias significativas ( $p > 0,1$ ) entre los distintos grupos de edad.

El porcentaje de pacientes que no se hallan libres de enfermedad en el momento del estudio es similar en los tres grupos de edad: 8 pacientes en el grupo de pacientes ancianas (8/200), 4 en el grupo de posmenopáusicas más jóvenes (4/89) y 5 en el de premenopáusicas (5/85); y tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,5$ ).

Todos estos resultados se muestran en forma de porcentaje en la [tabla 1](#).

En la [tabla 2](#) aparece el número de pacientes con GC positivo y con otros ganglios de la linfadenectomía positivos, así como el número de pacientes en que no se ha detectado quirúrgicamente

**Tabla 1**  
Resultados de los factores analizados en los tres grupos de edad estudiados

	RE (–)	GC (+)	LDN (+)	NDQ	NLE
Grupo A ( $\geq 70$ a)	9% (18/200)	18,5% (37/200)	3% (6/200)	8,5% (17/200)	4% (8/200)
Grupo B (55–69 a)	15,7% (14/89)	18% (16/89)	5,6% (5/89)	4,5% (4/89)	4,5% (4/89)
Grupo C (< 55 a)	12,9% (11/85)	31,8% (27/85)	7,1% (6/85)	1,2% (1/85)	5,9% (5/85)

a: años (edad); GC: ganglio centinela; LDN: linfadenectomía axilar; NDQ: no detección quirúrgica del ganglio centinela; NLE: pacientes no libres de enfermedad tras el seguimiento; RE: estado de los receptores estrogénicos.

**Tabla 2**  
Resultados de los factores analizados en los tres grupos de edad y en los dos subgrupos (receptores hormonales positivos o negativos) estudiados

	GC (+)		LDN (+)		NDQ		NLE	
	RE (–)	RE (+)	RE (–)	RE (+)	RE (–)	RE (+)	RE (–)	RE (+)
Grupo A ( $\geq 70$ a)	22,2% (4/18)	18,1% (33/182)	0% (0/18)	3,3% (6/182)	5,5% (1/18)	8,8% (16/182)	16,6% (3/18)	2,7% (5/182)
Grupo B (55–69a)	21,4% (3/14)	17,3% (13/75)	7,1% (1/14)	5,3% (4/75)	14,3% (2/14)	2,6% (2/75)	7,1% (1/14)	4% (3/75)
Grupo C (< 55a)	54,5% (6/11)	28,4% (21/74)	27,2% (3/11)	4% (3/74)	0% (0/11)	1,3% (1/74)	18,1% (2/11)	4% (3/74)

a: años (edad); GC: ganglio centinela; LDN: linfadenectomía axilar; NDQ: no detección quirúrgica del ganglio centinela; NLE: pacientes no libres de enfermedad tras el seguimiento; RE: estado de los receptores estrogénicos.

**Tabla 3**  
Tamaño de las metástasis en el ganglio centinela en los tres grupos de edad y en los dos subgrupos (receptores hormonales positivos o negativos) estudiados

	macroGC		microGC		CTA GC	
	RE (–)	RE (+)	RE (–)	RE (+)	RE (–)	RE (+)
Grupo A ( $\geq 70$ a)	16,6% (3/18)	11% (20/182)	5,5% (1/18)	3,8% (7/182)	0%	3,3% (6/182)
Grupo B (55–69a)	14,3% (2/14)	9,3% (7/75)	7,1% (1/14)	6,6% (5/75)	0%	1,3% (1/75)
Grupo C (55 a)	45,4% (5/11)	13,5% (10/74)	9,1% (1/11)	5,4% (4/74)	0%	9,5% (7/74)

a: años (edad); CTA: células tumorales aisladas en el ganglio centinela; macroGC: macrometástasis en el ganglio centinela; microGC: micrometástasis en el ganglio centinela; RE: estado de los receptores estrogénicos.

el GC y las pacientes que no se hallan libres de enfermedad en el momento del estudio según hayan presentado tumores con RE positivos o negativos en cada grupo de edad.

En el grupo de premenopáusicas, de las 74 pacientes con RE positivos, 21 tenían el GC positivo (28,4%) y 3 pacientes tenían, asimismo, otros ganglios de la linfadenectomía positivos (4%). De las 11 con RE negativos, 6 tenían el GC positivo (54,5%) y 3 otros ganglios positivos (27,2%). A pesar de que casi se duplica el porcentaje de pacientes con GC positivo en las pacientes con RE negativos con respecto a las que presentan RE positivos, esta diferencia no es significativa ( $p > 0,1$ ).

En los dos grupos de posmenopáusicas no se han encontrado esas diferencias tan remarcables entre las pacientes con RE positivos y las que son RE negativos.

En los tres grupos de edad el número de pacientes que no se hallan libres de enfermedad aumenta de forma importante en el subgrupo de pacientes con tumores con RE negativos con respecto al subgrupo de pacientes con tumores con RE positivos.

En la tabla 3 se muestran las pacientes con macrometástasis, micrometástasis o ITC en el GC en cada subgrupo de pacientes, según tengan tumores con RE positivos o negativos, y para cada grupo de edad.

En el grupo de pacientes premenopáusicas, de las 74 pacientes con tumores con RE positivos, en 10 se hallaron macrometástasis en el GC (13,5%) y de las 11 pacientes con RE negativos, 5 pacientes tenían macrometástasis en el GC (45,4%). En los otros dos grupos de edad, que comprenden las pacientes posmenopáusicas ancianas y más jóvenes, no se da ese incremento tan notable en las pacientes con tumores con RE negativos con respecto a las pacientes con RE positivos.

## Discusión

La esperanza de vida va incrementándose con el paso de los años, de manera que actualmente para la mujer occidental se sitúa más allá de los 80 años. Esto hace necesario tomar una postura definida ante la paciente añosa con cáncer de mama en cuanto al abordaje axilar se refiere. No hay un consenso en este aspecto, al igual que en otros de la paciente anciana, debido a la falta de inclusión de un número sustancial de pacientes añosas en los ensayos clínicos. La influencia de la edad en la detección quirúrgica del ganglio centinela en las pacientes afectas de carcinoma de mama es un factor ya estudiado. McMahon et al<sup>8</sup> no encontraron diferencias significativas en la identificación del GC entre las pacientes < 70 años y las  $\geq 70$  años. En cambio, Sener describió un incremento de cociente de probabilidad de 3,14 de fallo en la detección gammagráfica del GC en pacientes por encima de 70 años de edad<sup>9</sup>. Nuestro grupo publicó en 2005<sup>10</sup> un estudio en el que se analizaron los factores que podían influir en la no detección del GC en 703 pacientes con carcinoma de mama. Tras un análisis multifactorial, se encontró que la edad avanzada y la no detección gammagráfica mostraban de manera independiente una correlación significativa con la no detección quirúrgica del GC. En el presente trabajo queda de nuevo patente tal aseveración, aumentando la no detección quirúrgica del GC conforme va incrementándose la edad. En el grupo de pacientes premenopáusicas la no detección es únicamente del 1,2%, ascendiendo a 8,5% en las pacientes posmenopáusicas ancianas.

En lo referente a factores que influyen en la existencia de metástasis en el GC también existen diversos trabajos que lo han estudiado. Singh et al<sup>11</sup> encontraron entre las pacientes con cáncer de

mama, a las que se sometía a la linfadenectomía para estadificación, que era menos probable que las pacientes mayores de 70 años tuvieran metástasis en ganglios linfáticos que las más jóvenes. Caywood et al<sup>2</sup> demostraron que la influencia de la edad en el riesgo de metástasis en el GC es independiente de otros factores de riesgo y que la diferencia en el riesgo es más pronunciada en pacientes sin invasión linfática. La edad avanzada disminuye de forma independiente el riesgo de metástasis en el GC.

En el presente trabajo también el número de GC positivos aumenta significativamente al disminuir la edad, pero lo hace en las pacientes premenopáusicas con respecto a los dos grupos de posmenopáusicas. Es de destacar que la incidencia entre los dos grupos de pacientes posmenopáusicas es similar. Por lo tanto, en nuestra experiencia, más que la edad, lo que influye de forma significativa en el riesgo de encontrar metástasis en el GC es el estado hormonal de la paciente, según se trate de una mujer premenopáusica o posmenopáusica.

Sin embargo, este incremento significativo en el número de GC positivos en las pacientes premenopáusicas con respecto a las posmenopáusicas no se acompaña de un ascenso similar en el número de linfadenectomías positivas, es decir, en la existencia de otros ganglios de la pieza de linfadenectomía positivos. Sí que asciende el número de linfadenectomías positivas en los diferentes grupos, al disminuir la edad, pero de forma muy ligera y no significativa.

En lo referente a los receptores hormonales, Aitken y Osman<sup>12</sup>, en un análisis uni y multivariante, no encontraron relación entre RE/RP (receptores de progesterona) y positividad ganglionar. En nuestro caso, si analizamos los resultados según las pacientes tengan tumores con receptores hormonales positivos o negativos, vemos como en las pacientes premenopáusicas con RE positivos es un 9-10% más frecuente el tener un GC positivo con respecto a las posmenopáusicas con RE positivos y la probabilidad de tener una linfadenectomía positiva es similar en los tres grupos de edad. Sin embargo, en las pacientes premenopáusicas con RE negativos estas proporciones se incrementan, siendo un 33% más frecuente los GC positivos en las premenopáusicas que en las posmenopáusicas, así como un 20% más frecuente tener una linfadenectomía positiva en las premenopáusicas con respecto a las posmenopáusicas más jóvenes y un 27% con respecto a las posmenopáusicas ancianas.

En cuanto al número de pacientes que no se hallan libres de enfermedad tras una media de seguimiento de 52 meses es muy parecido en los tres grupos de edad. Lo que también presentan en común los tres grupos de edad es que la presencia de eventos adversos relacionados con el cáncer de mama (pacientes no libres de enfermedad) es mucho más frecuente en las pacientes con tumores con RE negativos con respecto a las que tienen tumores con RE positivos.

## Conclusiones

En la población estudiada, es decir, pacientes con carcinoma invasivo de mama y un tamaño tumoral  $\leq 3$  cm, el porcentaje de

pacientes con GC positivos varía significativamente según el estado hormonal de la paciente, no según la edad, siendo más frecuente en las pacientes premenopáusicas. Y dentro de las pacientes premenopáusicas este ascenso se da fundamentalmente en las que tienen tumores con RE negativos y es a costa de un aumento notable de las macrometástasis en el GC. El discreto ascenso que se da en el número de linfadenectomías positivas en las pacientes premenopáusicas con respecto a las posmenopáusicas ocurre exclusivamente en pacientes con RE negativos.

En las pacientes posmenopáusicas no existen diferencias marcables entre pacientes con tumores con RE negativos o positivos.

En cuanto al número de pacientes que no se hallan libres de enfermedad tras 52 meses de seguimiento es similar en los tres grupos de edad y en los tres grupos es mucho más frecuente en las pacientes con tumores con RE negativos.

A la luz de todos estos resultados se nos plantea una pregunta: ¿se puede prescindir de la biopsia selectiva del GC en las pacientes a partir de los 70 años, con tumores invasivos  $\leq 3$  cm y con receptores de estrógeno positivos?

Para finalizar, hay que tener en cuenta que en el presente estudio el tamaño de los subgrupos de pacientes con RE negativos es pequeño y, por lo tanto, serían necesarios más estudios con el fin de disponer de un número suficiente de pacientes como para poder sacar conclusiones más definitivas.

## Bibliografía

1. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80:1273-83.
2. Caywood J, Gray RJ, Hentz J, Pockaj BA. Older age independently predicts a lower risk of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1061-5.
3. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:550-6.
4. Daidone MG, Coradini D, Martelli G. Primary breast cancer in elderly women: Biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:313-25.
5. Molino A, Giovannini M, Auriemma A. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59:226-33.
6. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, Von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol*. 2007;25:1882-90.
7. Bernardi D, Errante D, Galligioni E, Crivellari D, Bianco A, Salvagno L, et al. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncologica*. 2008;47:187-98.
8. McMahon LE, Gray RJ, Pockaj BA. Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg*. 2005;190:366-70.
9. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *Am Coll Surg*. 2004;198:732-6.
10. Guirao S, Benítez A, Bajén MT, Ricart Y, Mora J, Domenech A, et al. Factors associated with the non detection of the sentinel node in breast cancer. *Braz Arch Biol and Tech*. 2005;48:175-7.
11. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004;100:1807-13.
12. Aitken E, Osman M. Factors affecting nodal status in invasive breast cancer: a retrospective analysis of 623 patients. *Breast J*. 2010 [Epub ahead of print].