

PLAN DE TRABAJO ANTE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMA MAMARIO

EFRÉN BOLÍVAR ABREU, PEDRO MARTÍNEZ, LUIS BETANCOURT, GABRIEL ROMERO, ALÍ GODOY, LAURA BERGAMO

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

La afectación ganglionar es considerada uno de los factores pronósticos independientes más importantes en carcinoma de mama. En pacientes sin adenopatías palpables, el método de elección para determinar este estatus es la biopsia de ganglio centinela. En presencia de macro metástasis, el estándar actualmente es realizar linfadenectomía axilar, a pesar de conocer que la afectación de ganglios no centinela será de un 50 % aproximadamente. Cuando el compromiso ganglionar es micro metastásico, la decisión en cuanto a realizar linfadenectomía axilar o no, se mantiene en controversia. Nos propusimos, en base a la evidencia científica existente y a nuestra experiencia, crear lineamientos que nos permitan individualizar cada caso para decidir la realización o no de linfadenectomía. Expondremos los argumentos que sustentan nuestra posición.

PALABRAS CLAVE: Mama, carcinoma, ganglio centinela, macro metástasis, micrometástasis.

SUMMARY

The breast lymph node involvement is considered one of the most important independent prognostic factors in the breast carcinoma. In patients without palpable lymph nodes, the gold standard to determine this status is the sentinel node biopsy. In the presence of macro metastases, it is now standard to perform the axillaries lymphadenectomy despite knowing that the non sentinel node involvement is approximately 50% of the cases. When lymph node involvement is micro metastatic, the decision about axillaries lymphadenectomy or not, remains actually controversial. We proposed, to the based on existing scientific evidence and our experience; create the guidelines that allow us to individualize each case and to decide whether or not performing lymphadenectomy. We will present arguments that support our position.

KEY WORDS: Breast, carcinoma, sentinel lymph node, macro metastasis, micro metastasis.

INTRODUCCIÓN

La afectación axilar es considerada como el factor pronóstico independiente más importante en cáncer de mama. En los últimos quince años se ha incrementado el número de pacientes con cáncer de mama que se han beneficiado de la biopsia de ganglio centinela (BGC) ^(1,2). Cuando este se encuentra afectado, la linfadenectomía axilar (LA) ha sido el procedimiento de elección y esto se fundamenta en que ofrece información decisiva

Recibido: 14/12/2012 Revisado: 18/03/2013

Aceptado para publicación: 15/08/2013

Correspondencia: Dr. Efrén Bolívar A. Servicio de Patología Mamaria. Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. Tel: 04142655750. E-mail: bolivarefren@yahoo.com

para el tratamiento adyuvante, funge como factor pronóstico y mejora el control local ⁽³⁾. La posibilidad de enfermedad adicional metastásica en la axila cuando un ganglio centinela (GC) es positivo es del 40 % a 50 % aproximadamente. Por lo tanto, en esta situación, la práctica actual aceptada sigue siendo LA ⁽⁴⁾. Pero por otro lado, un grupo significativo de pacientes no tendrían enfermedad adicional axilar y si tenemos en cuenta morbilidad, tiempo operatorio y costos, omitir LA sería beneficioso en estos pacientes. Por esto, una forma de abordar este problema es relacionar los factores clínico-patológicos conocidos en cáncer de mama, con la probabilidad de enfermedad residual en la axila, con lo cual se seleccionarían los casos que no irían a LA ⁽⁵⁾.

Existen otros elementos que explican el interés creciente por omitir LA. La mayoría de estas enfermas con GC afectado recibirán quimioterapia adyuvante y su indicación no dependerá del número de ganglios con metástasis. Por otro lado, en un grupo significativo de pacientes la toma de decisiones para la planificación del tratamiento adyuvante se fundamentará en el estudio inmunohistoquímico de la tumoración, el cual posee un mayor peso en la decisión terapéutica que la propia LA. Finalmente, durante los años 2010 y 2011 han sido publicados los primeros resultados de ensayos clínicos que analizan de forma específica el impacto de LA en el control local y la supervivencia de mujeres con GC afectado, y que no han demostrado beneficio alguno en las pacientes intervenidas con LA ⁽⁶⁾. A la luz de estos hechos, la balanza ha comenzado a inclinarse hacia una modificación en la actitud ante el GC positivo, justificando LA solo en casos seleccionados.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

El ensayo clínico multicéntrico ACOSOG Z0011 de Giuliano y col. ⁽⁷⁾, muestra que las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y con metástasis en el ganglio centinela no se benefician de LA. De este modo, han llegado

a la conclusión de que no existen cambios en la supervivencia global ni libre de enfermedad a los 5 años, ni en la recidiva local ⁽⁸⁾. Los criterios de inclusión del estudio fueron pacientes con diagnóstico de carcinomas mamarios T1/T2N0M0, tratados con cirugía preservadora con 1 o 2 GC positivos. Fueron excluidos metástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica, pacientes con más de 2 GC positivos, plastrones ganglionares o indicación específica de radioterapia a la axila. En total fueron 891 pacientes, 445 fueron a LA y 446 no recibieron tratamiento quirúrgico adicional posterior a la BGC. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,3 años. Todas las pacientes recibieron radioterapia en dos campos tangenciales.

En el análisis de resultados se observó que la edad (pacientes jóvenes) y el poco grado de diferenciación, se relacionan con un mayor porcentaje de recaídas locorregionales. La afectación de ganglios no centinelas fue de un 27 %, hecho observado en el brazo de pacientes sometidos a LA, lo cual hace pensar que en el grupo de pacientes de observación hubo una tendencia similar. Sin embargo, al no haber diferencias en recaídas, resalta la importancia de los tratamientos adyuvantes como elementos de control locorregional, sugiriendo que LA no mejora dicho control.

No obstante, hay que tomar en cuenta las limitaciones que tiene este trabajo. La principal es que la selección de pacientes fue fundamentalmente en casos con estadio muy temprano y con factores de buen pronóstico (70 % con estadio T1, 83 % con receptores estrogénicos positivos, 35 % con micrometástasis en el GC en el brazo de LA y 44,8 % con enfermedad micro metastásica en el grupo de no LA). Además, en todos los casos se administró radioterapia a todo el lecho mamario, lo que condicionaría su posible extrapolación a campos radioterápicos menos extensos. Escaso tiempo de seguimiento, siendo la mediana de 6,3 años. El 96 % de las pacientes recibió quimioterapia. No se concluyó

el reclutamiento del número de pacientes previstos (891 de 1 900 previstas) por razones inherentes a las mismas enfermas o negación de algunos cirujanos. El 80 % de las pacientes tenían receptores hormonales positivos lo cual sesga la muestra hacia tumores de mejor pronóstico y susceptibles de manipulación hormonal. No se realizó determinación de Her2/neu porque al inicio del estudio no era un procedimiento estándar, lo cual limita el establecimiento de subgrupos de pacientes, incluyendo a los triple negativos ^(6,8).

Existen otros trabajos que han estudiado la afectación del ganglio centinela. Sin embargo, la mayoría se ha dedicado al análisis de las micrometástasis. Uno de ellos es el estudio MIRROR, en el cual, casi 2 600 pacientes con tumores de características biológicas favorables, sin indicación de adyuvancia sistémica con quimioterapia, con ganglios centinelas negativos pN0, células tumorales aisladas pN0 (i+) o positivos para micro metástasis pN1mi, fueron separados en forma aleatoria para la realización de BGC, completar LA o radioterapia a la axila. En este estudio omitir la disección axilar o la radioterapia a la axila en pacientes con BGC positiva para micrometástasis resultó en una mayor tasa de recaída axilar a los 5 años ⁽⁹⁾.

Galimberti y col., realizaron un estudio en el Instituto Europeo de Oncología en el cual omitieron LA en 377 pacientes con presencia de micrometástasis en GC. 2,1 % (N=8) de las pacientes tuvieron recurrencias a nivel axilar. El único factor de riesgo detectado para recaída axilar fue el tamaño tumoral ⁽¹⁰⁾.

En el ensayo NSABP-B32, dentro de los diferentes objetivos del estudio estuvo analizar los factores clínico-patológicos asociados a ganglios no centinelas positivos. El tamaño tumoral, la presencia de invasión linfovascular y la macro metástasis en el GC fueron predictores independientes. No se consideró ningún punto de corte en particular para el tamaño tumoral pues se le consideró una variable continua (mayor

tamaño, mayor afectación) ⁽¹¹⁾.

En un estudio conducido en Barcelona, España, por Pernas y col., analizaron 59 casos con afectación micro metastásica del GC en las cuales no se realizó LA. No hubo recurrencias axilares en una mediana de seguimiento de 60 meses ⁽¹²⁾. En otros trabajos similares al realizado por Langer y col., en 27 pacientes con presencia de micrometástasis en el GC quienes no fueron sometidas a LA, no hubo recaídas en 42 meses de seguimiento ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Por último, en diciembre del 2011 en el 34th *Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*, Galimberti y col., del *International Breast Cancer Study Group (IBCSG)*, mostró los resultados preliminares del IBCSG Trial 23-01, estudio llevado en 27 centros europeos en el cual 931 mujeres con presencia de micrometástasis en el GC, fueron aleatorizadas a LA o no LA. La mayoría (85 %) tenía 1 o 2 GC positivos. Con una mediana de seguimiento de 57 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue de 87,3 % y 88,4 % (P=0,48), con una supervivencia global de 97,6 % y 98 % (P=

Vemos que existen resultados variables entre los diferentes estudios, pero que en líneas generales, todos apuntan a que existen opciones seguras (observación, radioterapia, tratamiento sistémico) que surgen como alternativas a LA en un subgrupo de pacientes con afectación del GC.

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. LUIS RAZETTI”

En nuestro servicio de patología mamaria, nos encontramos en una búsqueda continua de elementos de peso que sustenten nuestra práctica médica y que en definitiva se traduzcan en beneficio para los pacientes. El tema de afectación del GC ha sido uno de estos campos de investigación. En el año 2011 fue publicado un estudio por Zénzola y col., ⁽⁵⁾ en el que el objetivo principal fue analizar factores clínico-patológicos en pacientes con BGC positiva, para poder predecir la afectación de ganglios

no centinelas y de esta forma omitir LA en pacientes seleccionadas. En nuestro estudio 3 factores fueron estadísticamente significativos en el análisis univariable para predecir el estado de los ganglios no centinelas: el grado nuclear III, la presencia de invasión linfovascular y el número de GC positivos (2 o más). Solo la presencia de invasión linfovascular fue un factor predictor independiente (análisis multivariable) de metástasis en ganglios no centinelas. Se concluyó que la presencia de invasión linfovascular aumenta significativamente posibilidad de enfermedad axilar residual luego de BGC positiva. La presencia de enfermedad adicional luego de biopsia positiva es considerable (50 %).

CONTROVERSIAS RADIOTERAPIA

Ante la posibilidad de enfermedad residual en la axila cuando el GC es positivo en las pacientes seleccionadas para omitir LA, la mayoría de los centros se inclina a indicar tratamiento radiante a ese nivel como herramienta de control local. De hecho, la incidencia de recaídas axilares en mujeres con afectación del GC (micrometástasis o macrometástasis) sin LA es idéntica a las mujeres con LA cuando se asocia radioterapia posoperatoria en mama y esto se sustenta en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados^(14,15). Las pacientes que son sometidas a cirugía preservadora reciben radioterapia como parte del tratamiento integral. Los campos tangenciales inciden de forma variable en la axila dependiendo de la planificación, sobre todo a los niveles ganglionares I y II de Berg⁽¹⁶⁾. Sin embargo, hay que insistir al radioterapeuta en que se garantice la irradiación axilar con dosis en niveles terapéuticos en las enfermas en las que no se realice LA con el fin de mejorar el control local. En un ensayo realizado en el Instituto Europeo de Oncología, Veronesi y col., en pacientes clínicamente ganglios negativos (cN0), con tumores hasta a 1,2 cm fueron aleatorizados a recibir o no radioterapia axilar.

Con una mediana de seguimiento de 63 meses, no se encontraron diferencias entre los brazos de trabajo en términos de recurrencias locales y supervivencia libre de enfermedad⁽¹⁷⁾. Sin embargo, es importante la información adicional a este respecto, como la proveniente del estudio fase III EORTC 10981-22023 *After mapping of the axilla: Radiotherapy or surgery (AMAROS) trial*, aleatorizando pacientes con GC positivo a LA o irradiación axilar⁽¹⁸⁾.

USO DE MODELOS PREDICTIVOS

Se han desarrollado al menos 9 modelos matemáticos para predecir el estatus de los ganglios no centinelas en pacientes con cáncer de mama y afectación del GC. Entre ellos se incluyen 4 nomogramas (*MSKCC, Mayo, Cambridge, Stanford*), 3 sistemas de puntuación (*scoring systems*) (*Tenon, MD Anderson, Saidi*) y 2 modelos de división recursiva (*recursive partitioning*) (Kohrt y col.). A través de estos métodos se intenta establecer cuantitativamente la probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas, tomando en cuenta factores como el tamaño tumoral, tamaño de la metástasis en el GC, número de GC positivos, proporción entre el número de GC positivos y GC extirpados, invasión linfovascular, extensión extra capsular entre otros⁽¹⁹⁾. El modelo que más se ha difundido en la práctica clínica y que adicionalmente ha sido validado por varios autores, es el nomograma del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)*. En él se toman en cuenta 9 variables clínico-patológicas, presentando la mayor discriminación para predecir enfermedad en ganglios no centinelas⁽²⁰⁾. Estos métodos son herramientas útiles que ayudan a seleccionar pacientes para realizar o no LA. Sin embargo, muchos pierden su aplicabilidad cuando son usados fuera de la institución de origen por probables diferencias entre pacientes de diferentes latitudes y adicionalmente tienen como desventaja, el no incorporar elementos como el estatus Her2/neu, subtipos moleculares

o firmas genéticas, los cuales cobran cada vez más importancia a la hora de la toma de decisiones terapéuticas en la práctica médica actual. Consideramos que pueden ser de ayuda en los diferentes grupos de trabajo, que sumado a otros factores y nunca como único elemento, sirvan como herramienta en la toma de decisiones.

IMPORTANCIA DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES

Desde que Perou y col., establecieron los subtipos moleculares del cáncer de mama ⁽²¹⁾ estos han tomado cada vez mayor relevancia a la hora de establecer el pronóstico y la terapéutica de los pacientes. Las firmas genéticas, las cuales permiten identificar dichos subtipos, adicionalmente permiten establecer probabilidad de recurrencia y necesidad de tratamiento con quimioterapia. Existe un alto nivel de concordancia entre los subtipos moleculares y la expresión o no de elementos fenotípicos (receptores hormonales, Her2/neu, KI 67), lo cual permite su caracterización cercana por medio de la inmunohistoquímica en los sitios donde no se dispone de este tipo de herramientas (*Oncotype*, *MammaPrint*).

Al establecer las características moleculares y fenotípicas del tumor, se puede instaurar un tratamiento individualizado, dirigido a ese subtipo específico, con el cual se garantiza un mejor control de la enfermedad. Por tanto, consideramos de vital importancia su utilización en la toma de decisiones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. Un ejemplo de ello lo conforma el fenotipo triple negativo, el cual constituye un grupo de peor pronóstico con alto potencial metastásico regional y a distancia, en donde el único tratamiento sistémico a utilizar es la quimioterapia y que por ende debe ser tratado desde el punto de vista quirúrgico de la forma más adecuada. Otros subtipos son de mejor pronóstico y susceptibles a más alternativas de tratamiento.

RESULTADO INTRAOPERATORIO DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

La práctica médica estándar durante la realización de la BGC es esperar el resultado de la biopsia intraoperatoria (corte congelado) y en caso que el reporte sea positivo para metástasis, proceder a LA. Con esto se evita la posibilidad de una segunda intervención quirúrgica porque en un solo tiempo se completa el procedimiento. Sin embargo, vemos que hay una serie de factores clínico-patológicos, algunos del tumor primario (tamaño tumoral, invasión linfovascular, etc.) y otros del GC (tamaño de la metástasis, invasión extra capsular, etc.) que son importantes para la toma de decisiones y que no se tienen sino posterior al estudio anatomopatológico definitivo. Esto plantea la interrogante si realizar estudio histológico peroperatorio del GC o esperar un estudio más exhaustivo para obtener la información completa y tomar la determinación más adecuada. Tanto en el *MD Anderson* como en el *MSKCC*, tienen como práctica rutinaria actual, la omisión del estudio intraoperatorio del GC, en pacientes que cumplen con los criterios del ACSOG Z0011, esperando el resultado de la biopsia definitiva para la toma de decisiones ⁽²²⁾.

LINEAMIENTOS PARA LA TOMA DE DECISIONES

La Sociedad Venezolana de Mastología hizo público su consenso de ganglio centinela en carcinoma mamario en 2010. En este se recomienda realizar LA en todos los casos de macro metástasis y deja la decisión a cargo de cada grupo de trabajo en caso de micrometástasis. *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, recomienda la realización de LA en todos los pacientes con afectación del GC, ya sean macro o micrometástasis.

En nuestro servicio de patología mamaria realizamos una discusión pre-quirúrgica, individualizando la decisión para cada caso. Proponemos en base a la evidencia existente y a la experiencia propia, los siguientes criterios

para omitir LA, en pacientes cN0:

1. Tumores hasta 2 cm (T1).
2. Uno o dos ganglios centinela afectados.
3. Ausencia de invasión linfovascular.
4. Garantizar la irradiación de niveles I y II de Berg.
5. Garantizar el tratamiento sistémico adyuvante.
6. Receptores hormonales positivos.

La ausencia de tan solo uno de los criterios indica la realización de LA.

Recomendamos esperar el resultado de anatomía patológica definitivo en los casos en los cuales no se tengan elementos suficientes para decidir la realización o no de LA. Sugerimos no omitir LA en caso de tumores triple-negativo o carcinoma Her2/neu sobre expresado que

no pueda recibir tratamiento con trastuzumab. Igualmente recomendamos la realización de la disección axilar en casos de pacientes que vayan a ser sometidas a mastectomía total (porque la mayoría no recibirá radioterapia).

Podemos concluir con los lineamientos del servicio de patología mamaria del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" para establecer conductas terapéuticas en pacientes con carcinoma mamario y afectación del GC. Los mismos se encuentran sustentados en la experiencia de nuestra institución y en evidencia científica propia y de otros centros a nivel mundial. La medicina es dinámica y estos irán evolucionando a medida que se vaya generando nueva evidencia. Esperamos pueda servir de guía a otros grupos de trabajo.

REFERENCIAS

1. Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. Axillaries recurrences following positive sentinel lymph node biopsy with individual tumor cells or micro metastases and no axillaries dissection. *Breast Dis.* 2010;31:83-90.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillaries dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-553.
3. Orr RK. The impact of prophylactic axillaries node dissection on breast cancer survival: A Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:109-116.
4. Kuerer H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol.* 2005;(23):1689-1705.
5. Zénzola V, Bolívar E, Betancourt L, Salas J, Jiménez R, Guerra M, et al. Factores clínico-patológicos en cáncer de mama en relación con metástasis en ganglios no centinelas axilares cuando el centinela es positivo. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(3):134-144.
6. Acea B, Calvo ML, Novoa AS, Albaina LL, Juaneda MM, Freijanes P, et al. Proposal for a new multidisciplinary therapeutic strategy in the breast cancer patient with sentinel lymph node metastasis. *Cir Esp.* 2012;90(10):626-633.
7. Giuliano A, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillaries dissection vs. no axillaries dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-575.
8. Fortea-Sanchís C. ¿Una nueva revolución en el tratamiento del cáncer de mama? Cartas al director. *Cir Esp.* 2012;90(1):68-70.
9. Tjan-Heijnen V, Pepels M, Boer M, Borm G. Impact of omission of completion axillaries lymph node dissection or axillaries radiotherapy in breast cancer patients with micro metastasis or isolated tumor cells in the sentinel lymph node: Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl 17):18.
10. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentinline O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillaries dissection

- in the micro metastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):819-825.
11. Krag D, Anderson S, Julian T, Brown A, Harlow S, Constantino J, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillaries dissection in clinically node negative breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2010;28:18S (Suppl) abstr LBA505.
 12. Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, et al. Avoiding axillaries treatment in sentinel lymph node micro metastases of breast cancer: A prospective analysis of axillaries or distant recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:772-777.
 13. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micro metastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg.* 2005;241:152-158.
 14. Fisher B, Redmond C, Poisson R. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and tumorectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320:822-828.
 15. Kuerer H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol.* 2005;(23):1689-1705.
 16. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 Investigators. S3-1. Update of international breast cancer study group trial 23-01 to compare axillaries dissection vs. no axillaries dissection in patients with clinically node negative breast cancer and micro metastases in the sentinel node. *CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, EE.UU.* 2011:6-10.
 17. Veronesi U, Orecchia R, Zurrída S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillaries dissection in breast cancer surgery: A randomized trial to assess the role of axillaries radiotherapy. *Ann Oncol.* 2005;16:383-388.
 18. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-2023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1854-1861.
 19. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al. Comparison of models to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2800-2808.
 20. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, 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;10:1140-1151.
 21. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406(6797):747-752.
 22. Caudle A, Hunt K, Kuerer H, Meric F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: A practice-changing trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2407-2412.