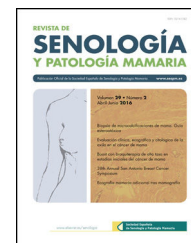




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Modelo predictivo de metástasis en ganglios axilares no centinela en cáncer de mama. Variables emergentes. Estudio MOTTO, parte I



Laia Bernet^{a,*}, Carles Casterá^a, Juan M. de-la-Cámara^a, Marisol Valera^b, David Hardisson^c, Vicente Peg^d, Maximiliano Rodrigo^e, Alicia Córdoba^f, Magdalena Sancho^g, Irune Ruiz^h, Florence Godeyⁱ, José Ignacio Sánchez Méndez^c y Aleix Prat^j

^a Hospital de La Ribera, Alzira, Valencia, España

^b Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Valencia, España

^c Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^f Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^g Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^h Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

ⁱ Eugene Marquis Cancer Center, Rennes, Francia

^j Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 16 de julio de 2019; aceptado el 1 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Subtipo molecular;
Ganglio centinela;
Carga tumoral total;
Modelo predictivo

Resumen

Introducción: La carga tumoral total (CTT) obtenida del estudio OSNA de cada uno de los ganglios centinela ha sido identificada como el predictor más potente de metástasis en ganglios linfáticos axilares no centinela. Por otra parte, los distintos subtipos moleculares (SM) de cáncer de mama difieren entre ellos de forma significativa no solo en términos de incidencia, pronóstico y tratamiento, sino también respecto al patrón de afectación metastásica axilar. Nuestra hipótesis consiste en que la predicción de enfermedad metastásica en la linfadenectomía axilar puede mejorar aplicando un modelo predictivo basado en la CTT y el subtipo intrínseco del tumor.

Objetivo: Evaluar el impacto del SM subrogado inmunohistoquímicamente en la predicción metastásica de los ganglios axilares no centinela con base en la CTT.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico europeo, que incluye 683 pacientes procedentes de 9 hospitales.

Resultados: El análisis univariante identificó 6 variables independientes que correlacionan significativamente con la afectación metastásica axilar no centinela. De ellas, las variables valor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laiabernetvegue@gmail.com (L. Bernet).

KEYWORDS

Breast cancer;
Molecular subtype;
Sentinel node;
Total tumour load;
Predictive model

logarítmico de la CTT, diámetro tumoral y SM diagnosticado por inmunohistoquímica fueron seleccionadas para el modelo multivariante. Las odds ratio estimadas por el modelo fueron valor logarítmico de la CTT 1.527 (IC 95% 1.299-1.796), diámetro tumoral 1.503 (IC 95% 1.062-2.129) y SM 2.195 (IC 95% 1.246-3.867).

Conclusiones: El SM, la CTT y el diámetro tumoral son los predictores más potentes de afectación axilar y deben ser incluidos en los algoritmos diagnósticos como variables esenciales para la toma de decisiones terapéuticas sobre la axila.

© 2019 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Predictive model of breast cancer metastasis in axillary non-sentinel lymph nodes. Emergent variables. The MOTTO study, part I

Abstract

Introduction: The total tumour load (TTL) obtained from OSNA study in each of the sentinel lymph nodes has been identified as the most powerful predictor of axillary non-sentinel lymph node metastasis. In addition, the distinct molecular subtypes (MS) of breast cancer differ significantly not only in terms of incidence, prognosis and treatment but also in terms of the pattern of axillary metastatic involvement. We hypothesised that the prediction of metastatic disease in axillary lymphadenectomy could be enhanced by applying a predictive model based on the TTL and the intrinsic tumour subtype.

Objective: To evaluate the impact of the MS identified by immunohistochemistry on prediction of metastatic disease in axillary non-sentinel lymph nodes based on TTL.

Material and methods: Retrospective, European multicenter study including 683 patients from 9 hospitals.

Results: Univariate analysis identified 6 variables that were significantly correlated with axillary non-sentinel metastasis. Of these, the variables logarithmic value of the TTL, tumour diameter and MS diagnosed by immunohistochemistry were selected for multivariate analysis. The odds ratio estimated by the model were: logarithmic value of the TTL 1.527 (95% CI: 1.299-1.796), tumour diameter 1.503 (95% CI: 1.062-2.129) and MS 2.195 (95% CI: 1.246-3.867).

Conclusions: The strongest predictors of axillary involvement were MS, TTL and tumour diameter. These variables should be included in diagnostic algorithms as essential parameters for therapeutic decision-making on the axilla.

© 2019 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La linfadenectomía axilar (LA) permanece como el tratamiento axilar estándar del cáncer de mama localmente avanzado con ganglio centinela (GC) metastásico. Sin embargo, entre el 35 y el 50% de estas pacientes no tienen ganglios axilares metastásicos adicionales, por lo que la LA puede constituir un sobretratamiento para cierto grupo de pacientes¹. Los criterios para seleccionar las pacientes con GC metastásico que no se van a beneficiar de la LA son controvertidos^{2,3}. Aunque la probabilidad de recidiva a distancia correlaciona positivamente con una serie de factores pronósticos «clásicos», como el diámetro tumoral, el grado histológico, la invasión linfovascular y el número de GC afectos^{4,5}, ninguno de estos factores es lo suficientemente potente *per se* para la selección de pacientes con GC metastásico que pueden obviar la LA.

Entre los factores pronósticos «emergentes» destaca la carga tumoral total (CTT), que parece ser el predictor más potente de afectación axilar no centinela, por delante del número de GC metastásicos⁶. La CTT permite definir 2

grupos de pacientes con GC metastásico: alto y bajo riesgo en términos de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad⁷.

Además, múltiples estudios evidencian que el subtipo molecular (SM) de cáncer de mama predice distintos patrones de metástasis, por lo que lo consideran un determinante de metástasis en ganglios linfáticos axilares no centinela en pacientes con GC metastásico⁸. Algunos autores proponen que mientras los carcinomas infiltrantes luminales o positivos para HER2 guardan una correlación positiva y casi lineal entre el diámetro tumoral y la metástasis axilar, en los tumores triple negativo, el diámetro tumoral no impacta en el estado de los ganglios linfáticos axilares, en los que la incidencia de metástasis oscila alrededor del 20%⁹⁻¹².

Nuestra hipótesis es que la predicción de afectación axilar no centinela en pacientes con GC metastásico puede mejorar si el modelo predictivo incluye, además de los factores pronósticos clásicos, la CTT y el SM del tumor.

El objetivo del estudio MOTTO es evaluar el impacto de la CTT en la afectación axilar por SM subrogados inmunohistoquímicamente (IHQ).

Material y métodos

Estudio observacional multicéntrico internacional retrospectivo en el que se han incluido de manera competitiva entre los distintos centros 683 pacientes entre los años 2009-2018. Fueron criterios de inclusión: diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, clínicamente N0 con, al menos, un GC con diagnóstico OSNA intraoperatorio (independientemente de que fuera metastásico o no) y haber sido sometida a LA. Fueron criterios de exclusión: diagnóstico de carcinoma intraductal y haber recibido cualquier tipo de tratamiento previo.

Los datos fueron obtenidos de los registros de la historia clínica y de los archivos del servicio de patología de los distintos hospitales. Se revisaron todas las laminillas de hematoxilina-eosina correspondientes a cada uno de los casos, así como sus correspondientes técnicas IHQ para receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), índice de proliferación (Ki-67) y HER2. La valoración de la expresión de cada una de estas proteínas se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas.

En una base de datos electrónica, se incluyeron las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, diámetro tumoral en milímetros, tipo histológico de tumor (clasificación WHO, 2012), RE, RP, Ki-67, HER2, SM subrogado IHQ, número de GC extirpados y CTT, número de ganglios axilares disecados y número de ganglios axilares no centinela (ganglios axilares adicionales) metastásicos.

Para la definición del SM subrogado se aplicaron los criterios de St Gallen 2011¹³. Los tumores con expresión de RE, RP y HER2, independientemente de la expresión de Ki-67, fueron clasificados como luminal B-HER2 positivo.

Se realizó un estudio uni y multivariante de las variables incluidas para investigar el valor de cada una de ellas en el modelo predictivo para la afectación de ganglios axilares no centinela.

Resultados

La serie incluyó 676 mujeres y 7 hombres. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la afectación axilar.

La edad al diagnóstico osciló entre 23 y 95 años. La mediana de edad fue de 57 años tanto para los casos que no tuvieron afectación axilar como para los que sí la tuvieron. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El diámetro tumoral osciló entre 1 y 80 mm, siendo la media de toda la serie de 21,3 mm. La media para los casos sin afectación axilar fue de 20 mm, y de 24 mm para los que sí la tuvieron. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,0006$). Agrupando todos los casos de manera dicotómica, >20 mm o <20 mm, también hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0074$).

Hubo 105 casos de carcinoma lobulillar infiltrante (15,4%) y 549 de carcinoma ductal infiltrante (80,5%). Los 29 casos restantes, pertenecientes a tipos histológicos menos frecuentes, fueron clasificados como «otros». No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la afectación axilar, atribuibles al tipo histológico.

Tampoco se encontraron diferencias en el grado tumoral, siendo la mayoría de los tumores, tanto con linfadenectomía (ganglios axilares adicionales, no centinela) negativa como metastásica, de grado 2.

La invasión linfovascular correlaciona con LA positiva, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$).

La distribución por SM subrogados IHQ fue: 92% luminal, 3% HER2 y 4% triple negativo. De los biomarcadores estudiados, solo RE mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) entre LA metastásica y no metastásica.

El número de GC extirpados en el conjunto de la serie osciló entre uno y 5, siendo la mediana de 2.

La mediana de GC metastásicos fue de 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de GC extirpados (uno, 2, 3, 4 o 5) y la afectación axilar. Todos los casos con 5 GC se asociaron a ganglios axilares metastásicos adicionales. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de GC metastásicos y la afectación axilar. Como era de esperar, se observó un gradiente ascendente de 0 a 4. La mediana en la CTT fue de 25.000 copias de ARNm-CK19/uL para el grupo de pacientes con linfadenectomía negativa (ganglios axilares adicionales, no centinela, negativos), mientras que la mediana de la CTT para los que tuvieron metástasis axilares no centinela fue de 100.000 copias/uL. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

La relación entre CTT y SM subrogado IHQ mostró un gradiente ascendente desde triple negativo a luminal (tabla 1).

En el estudio multivariante (tabla 2), las variables con significación estadística fueron CTT, diámetro tumoral

Tabla 1 Valor logarítmico de la carga tumoral total por subtipo molecular subrogado inmunohistoquímicamente

	Triple negativo	HER2 enriquecido	Luminal	p
<i>Log base 10 (CTT + 1)</i>				
N	35	22	622	0,0004
Media (DE)	3,9 (1,3)	4,3 (1,3)	4,6 (1,1)	
IC 95%	(3,4-4,3)	(3,7-4,9)	(4,5-4,7)	
Media (mín/máx)	4,1 (0,0/6,2)	4,4 (1,1/6,6)	4,6 (0,0/7,7)	
<i>p entre grupos</i>				
Triple negativo	-	0,1722	0,0006	
HER2 enriquecido	0,1722	-	0,2944	
Luminal	0,0006	0,2944	-	

Tabla 2 Modelos de regresión logística uni y multivariante

Variables	Modelo univariante		Modelo multivariante	
	OR (IC 95%)	Prueba de Wald, p	OR (IC 95%)	Prueba de Wald, p
Diámetro tumoral (mm)	1,022 (1,010-1,035)	0,0003	-	-
Diámetro tumoral (> 20 mm)	1,594 (1,141-2,227)	0,0062	1,503 (1,062-2,129)	0,0216
Tipo histológico	0,997 (0,679-1,464)	0,9874	-	-
Grado histológico	1,158 (0,904-1,482)	0,2456	-	-
Invasión linfovascular (sí)	1,706 (1,210-2,406)	0,0023	-	-
Receptor estrógenos (+)	3,417 (1,525-7,657)	0,0028	-	-
Receptor progesterona	1,433 (0,904-2,271)	0,1256	-	-
Amplificación HER2	0,906 (0,690-1,191)	0,4800	-	-
Ki-67 > 20%	1,085 (0,760-1,549)	0,6517	-	-
Log base 10 (CTT + 1)	1,591 (1,356-1,866)	< 0,0001	1,527 (1,299-1,796)	< 0,0001
Subtipo molecular por IHQ (3 categorías)	2,344 (1,347-4,079)	0,0026	2,195 (1,246-3,867)	0,0065
Receptor hormonal por IHQ	3,908 (1,650-9,257)	0,0020	-	-
Número de GC extirpados	0,901 (0,743-1,093)	0,2916	-	-
Número de GC metastásicos	1,629 (1,246-2,128)	0,0004	-	-

y SM-IHQ, de manera que incrementos de un punto en el valor logarítmico de la CTT aumentan en un 1,5% el riesgo de ganglios adicionales metastásicos en la LA, y un tamaño tumoral > 20 mm multiplica por 1,4 el riesgo de linfadenectomía metastásica.

Además, se observa una escala desde triple negativo a HER2 y a luminal en la que, por este orden, el paso de un subtipo molecular al siguiente multiplica por 1,4 el riesgo de metástasis axilar, de tal manera que, para el mismo diámetro tumoral y la misma CTT, el subtipo luminal tiene 4,2 veces mayor riesgo de tener metástasis axilares que los triple negativo.

Discusión

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más potentes en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global como para el intervalo libre de enfermedad^{14,15}.

Actualmente, el tratamiento axilar del cáncer de mama se basa tanto en los factores pronósticos clásicos del tumor (diámetro, grado, invasión linfovascular) como en el diagnóstico del GC y el número de GC metastásicos. A pesar de que el valor de dichos factores en conjunto es cuestionable, existe alguna controversia en la literatura acerca del valor individual de cada uno de ellos, considerados insuficientes en la actualidad para una buena predicción del estado de los ganglios axilares. En consecuencia, existe la necesidad de progresar de manera segura en los criterios de selección de pacientes tanto para evitar linfadenectomías innecesarias como el infradiagnóstico y la infraestadificación por obviar enfermedad residual clínicamente significativa en pacientes no seleccionados para LA. Definir, pues, el riesgo de metástasis axilar de manera precisa e individualizada constituye un reto fundamental en la enfermedad actual¹⁶⁻¹⁸.

Nuestra hipótesis fue que la inclusión del SM tumoral en el modelo predictivo, junto con la CTT, mejora la capacidad pronóstica del mismo.

Nuestros resultados estadísticos descriptivos, de acuerdo con los publicados en la literatura, muestran que el diámetro tumoral, especialmente cuando es considerado como una variable dicotómica (< / > 20 mm), así como la invasión linfovascular, son factores independientes de mal pronóstico.

Giuliano et al. demuestran en el análisis multivariante que solo el grado tumoral (Bloom-Richardson modificado) y la edad se asociaron significativamente a la recidiva locorregional¹⁹. Nuestro estudio no ha conseguido demostrar que tenga valor pronóstico independiente. Ello puede ser atribuido, en parte, al carácter multicéntrico y retrospectivo del estudio, en el que diferentes observadores evalúan dicha variable de forma individual. Tampoco las variables «tamaño total» e «invasión linfovascular» son suficientes, en nuestro estudio, para individualizar el tratamiento sobre la axila.

Respecto al diámetro de la metástasis, se acepta en la actualidad que las micrometástasis no son indicación de LA, pero existe cierta confusión en el contexto de las macrometástasis, ya que existe un subgrupo de pacientes que, incluso con macrometástasis en más de 2 GC, no se beneficia de la LA.

Algunos estudios han relacionado la CTT del GC con el estado de los ganglios axilares adicionales. Nuestros resultados, en concordancia con los de Peg et al.⁶, confirman que la CTT es un predictor de mayor potencia que la variable «número de GC metastásicos», con un punto de corte de 25.000 copias de ARNm-CK19 para distinguir 2 grupos de pacientes, de alto y de bajo riesgo, en términos de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad.

Los perfiles de expresión génica han definido, básicamente, 4 subtipos distintos de tumor a nivel molecular: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo, con distinto pronóstico y evolución de la enfermedad. La expresión IHQ diferencial de RE, RP, Ki-67 y HER2 se ha correlacionado, junto con el diámetro tumoral, el grado, la invasión linfovascular y el número de GC, con distintos patrones de metástasis^{20,21}. Sin embargo, los datos existentes son controvertidos. Algunos autores concluyen que el SM, a pesar de su impacto en el intervalo libre de enfermedad

y en la recidiva regional, tiene menor impacto que el diámetro tumoral o la invasión linfovascular, aunque debe ser tenido en cuenta en las decisiones terapéuticas sobre la axila⁹. Crabb et al., por el contrario, en un estudio de 4.444 pacientes, observan que el subtipo triple negativo predice una baja incidencia de metástasis axilares y que la inclusión del SM en el modelo predictivo facilita la toma de decisiones tanto quirúrgicas como de radioterapia sobre la axila²².

Nuestro estudio muestra que los tumores positivos para RE mostraron un mayor porcentaje de afectación axilar que los negativos, y que RE es el único biomarcador pronóstico independiente para la afectación axilar, no observándose diferencias estadísticamente significativas para RP ni para HER2. Del mismo modo, al agrupar de manera dicotómica los tumores con expresión de receptores hormonales y los que no mostraban expresión hormonal, el primer grupo mostró una mayor tasa de afectación axilar, siendo las diferencias estadísticamente significativas, de acuerdo con otros autores^{11,23-26}.

A pesar de que nuestro estudio tiene el sesgo de que la muestra se halla enriquecida por el subgrupo de tumores luminales, demuestra que el SM es una variable determinante en el patrón de diseminación metastásica del tumor primario hacia la axila.

En consecuencia, creemos que la inclusión del SM en el algoritmo diagnóstico para la decisión terapéutica sobre la axila permite una mayor individualización del riesgo de metástasis axilar. De acuerdo con ello, nuestros resultados implican que, para una misma CTT y un mismo diámetro tumoral, el subtipo luminal tiene un riesgo 4,2 veces mayor de metástasis axilares no centinela que el subtipo triple negativo.

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que cuantifica el riesgo de metástasis no centinela basándose en el SM y demuestra la importancia de considerar la biología tumoral en la toma de decisiones terapéuticas sobre la axila.

En conclusión, el SM de tumor, la CTT y el diámetro tumoral son los predictores más potentes de metástasis axilar en los ganglios no centinela y deben ser incluidos en los algoritmos diagnósticos como variables esenciales para la toma de decisiones. Los resultados de este estudio deben ser validados con una clasificación genómica de los tumores, cuyos resultados constituyen la parte II del estudio MOTTO, y que puede definitivamente reconocer el SM como una de las variables de mayor impacto para el tratamiento axilar.

Financiación

Los autores declaran que el presente estudio fue desarrollado con el apoyo de Sysmex España.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de sus centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos muy especialmente el trabajo realizado por la Sra. Emilia Morell Verduch, administrativa del Servicio de Patología del Hospital de La Ribera, sin cuya colaboración este estudio hubiera sido mucho más difícil.

Bibliografía

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-7.
2. 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;305:569-75.
3. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:297-305.
4. Cserni G, Burzykowski T, Vinh-Hung V, Kocsis L, Boross G, Sinkó M, et al. Axillary sentinel node and tumour-related factors associated with non-sentinel node involvement in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:519-24.
5. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2004;57:73-6.
6. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *Breast*. 2017;33:8-13.
7. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, de Salas MS, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:87-93.
8. Falck AK, Ferno M, Bendahl PO, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases-Aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: Results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer*. 2013;13:558.
9. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*. 2009;27:4701-8.
10. Bernet L, García-Gómez JM, Cano Muñoz R, Piñero A, Ramírez AK, Rodrigo M, et al. Modelo predictivo multiparamétrico del estatus axilar en pacientes con cáncer de mama: carga tumoral total y perfil molecular. Estudio multicéntrico. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28:96-104.
11. La Verde N, Biagioli E, Gerardi C, Cordovana A, Casiraghi C, Floriani I, et al. Role of patient and tumor characteristics in sentinel lymph node metastasis in patients with luminal early breast cancer: An observational study. *Springerplus*. 2016;5:114.
12. Aitken E, Osman M. Factors affecting nodal status in invasive breast cancer: A retrospective analysis of 623 patients. *Breast J*. 2010;16:271-8.
13. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes - Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
14. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2004;6:109-18.

15. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer*. 1977;40 1 Suppl:574–87.
16. Gill PG, Luke CG, Roder DM. Clinical and pathological factors predictive of lymph node status in women with screen-detected breast cancer. *Breast*. 2006;15:640–8.
17. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005;103:492–500.
18. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, van Ongeval C, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*. 2013;22:357–61.
19. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252:426–32, discussion 432–3.
20. 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;15:5367–74.
21. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1368–76.
22. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8:249–56.
23. Zhou W, He Z, Xue J, Wang M, Zha X, Ling L, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS One*. 2012;7:e35881.
24. Yin WJ, Lu JS, Di GH, Lin YP, Zhou LH, Liu GY, et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:325–33.
25. Wang NN, Yang ZJ, Wang X, Chen LX, Zhao HM, Cao WF, et al. A mathematical prediction model incorporating molecular subtype for risk of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients: A retrospective analysis and nomogram development. *Breast Cancer*. 2018;25:629–38.
26. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2004;406:747–52.