



## Original

# Ganglio secundario como indicador de linfadenectomía axilar en pacientes afectas de cáncer de mama



Manel Cremades<sup>a,\*</sup>, Mireia Torres<sup>b</sup>, Montse Solà<sup>c</sup>, Jordi Navinés<sup>a</sup>, Icíar Pascual<sup>a</sup>, Antonio Mariscal<sup>d</sup>, Albert Caballero<sup>a</sup>, Eva Castellà<sup>e</sup>, Miguel Ángel Luna<sup>f</sup> y Joan Francesc Julián<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Cirugía General y Digestiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>b</sup> Cirugía General y Digestiva, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallés, España

<sup>c</sup> Medicina Nuclear, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

<sup>d</sup> Radiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>e</sup> Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>f</sup> Ginecología y Obstetricia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2017

Aceptado el 18 de agosto de 2017

On-line el 14 de octubre de 2017

## Palabras clave:

Cáncer de mama

Ganglio centinela

Metástasis linfáticas

## RESUMEN

**Introducción:** En la actualidad no existe consenso en cuanto a la necesidad de realizar linfadenectomía axilar (LA) en los casos en que se detectan macrometástasis en el ganglio centinela (GC). En este estudio se presenta la utilidad del ganglio secundario (GS), una nueva técnica diagnóstica, como factor predictor de afectación axilar.

**Métodos:** Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico con el objetivo de validar la técnica del GS, entendido como tal el siguiente ganglio a nivel anatómico y de difusión linfogammagráfica tras el GC, como predictor de la afectación axilar. Sobre un total de 2.273 pacientes afectas de cáncer de mama se obtuvo una muestra válida de 283 pacientes a las que se había analizado el estado del GS de forma adicional. Las variables principales del estudio fueron el estado histológico del GC, del GS y del vaciamiento axilar y se valoró la sensibilidad, especificidad y exactitud de la prueba.

**Resultados:** La prueba del GS, con GC positivo, presenta una sensibilidad del 61,1%, una especificidad del 78,7%, un valor predictivo positivo del 45,8% y un valor predictivo negativo del 87,3%, con una exactitud del 74,7%.

**Conclusión:** El estudio del GS junto con la técnica del GC permite realizar una estadificación más precisa del estado axilar, en pacientes con cáncer de mama, en comparación con el estudio único del GC.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcremades@outlook.com](mailto:mcremades@outlook.com) (M. Cremades).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.08.006>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Secondary node analysis as an indicator for axillary lymphadenectomy in breast cancer patients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Breast neoplasms  
Sentinel lymph node  
Lymphatic metastasis

**Introduction:** Currently, there is no agreement regarding if it would be necessary to perform an axillary lymph node dissection (ALND) in patients who have macrometastases in the sentinel lymph node (SLN). We studied the utility of the secondary node analysis (SN), defined as the following node after the SLN in an anatomical and lymphatic pathway, as a sign of malignant axillary involvement.

**Methods:** An observational, retrospective and multicentre study was designed to assess the utility of the SN as a sign of axillary involvement. Among 2273 patients with breast cancer, a valid sample of 283 was obtained representing those who had the SN studied. Main end-points of our study were: the SLN, the SN and the ALND histological pattern. Sensitivity, specificity and precision of the test were also calculated.

**Results:** SN test, in cases with positive SLN, has a sensitivity of 61.1%, a specificity of 78.7%, a positive predictive value of 45.8% and a negative predictive value of 87.3% with a precision of 74.7%.

**Conclusion:** The study of the SN together with the technique of the SLN allows a more precise staging of the axillary involvement, in patients with breast cancer, than just the SLN technique.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El abordaje quirúrgico del cáncer infiltrante de mama ha evolucionado de forma sorprendente hacia tratamientos cada vez más conservadores manteniendo los estándares oncológicos. En la zona axilar, la técnica del ganglio centinela (GC) constituye el método «gold standard» para realizar una correcta estadificación del cáncer de mama y decidir posteriormente el tratamiento más adecuado<sup>1-4</sup>. Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo y, además, representa uno de los factores pronósticos más relevantes tras el diagnóstico de la enfermedad<sup>5-7</sup>.

En la actualidad se acepta no realizar linfadenectomía axilar (LA) ante la presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas<sup>8,9</sup>. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la necesidad de efectuar LA en los casos en que se detecta macrometástasis, ya que en estos casos el GC es el único ganglio afecto en aproximadamente el 70% de los pacientes, lo que conlleva un gran número de vaciamientos axilares (VAX) evitables<sup>10-12</sup>.

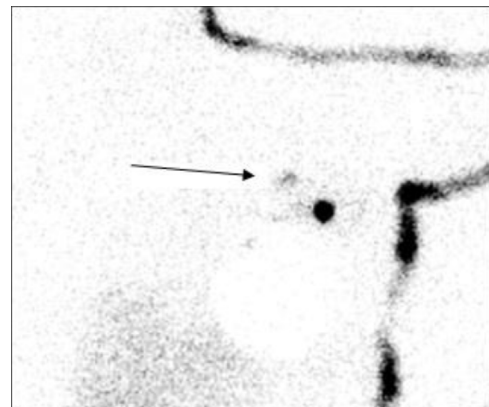
Existe, pues, la duda razonable de que al efectuar la LA se esté sobretratando un elevado número de pacientes con macrometástasis en el GC sin afectación del resto de la axila, con la morbilidad asociada que ello implica. Más aún, teniendo en cuenta el estudio de Giuliano et al.<sup>13,14</sup>, en el que se concluye que los pacientes con 1-2 GC afectados no precisan LA si son tratados con quimioterapia o radioterapia, pues tienen la misma supervivencia libre de enfermedad que aquellos a los que se les realiza VAX. Por este motivo, la comunidad científica intenta averiguar en la actualidad cuál es el método predictivo que permita definir en qué pacientes se puede evitar la LA.

El objetivo de este trabajo fue analizar la utilidad del ganglio secundario (GS) como factor predictivo de afectación axilar para evitar VAX innecesarios. Se entiende como GS el

siguiente ganglio a nivel anatómico y de drenaje linfático, en dirección centrípeta hacia el conducto torácico, que metastatiza tras el GC (fig. 1). Además, para definirse como GS debe presentar una captación del radiotrazador de entre el 10 y el 25% de la identificada en el GC mediante sonda portátil durante el acto operatorio.

## Métodos

Con la finalidad de determinar la validez del GS para predecir la afectación en el VAX se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital de Mataró, Hospital Municipal de Badalona, Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, Hospital de Calella, Clínica Sagrada Familia de Barcelona y Hospital del Esperit Sant de Santa Coloma de



**Figura 1 – Imagen de ganglio secundario en una linfogramagrafía.**

**Tabla 1 – Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de inclusión</b>	
Paciente mujer afecta de neoplasia de mama	
T1-2 Nx M0	
Se ha realizado la técnica del GC	
Se ha detectado y biopsiado adicionalmente el GS	
<b>Criterios de exclusión</b>	
Quimioterapia neoadyuvante	
Recidivas o segundas neoplasias de mama con cirugía axilar previa	

Gramenet). La recogida de datos se realizó en el periodo comprendido entre octubre de 1997 y octubre del 2010.

Sobre un total de 2.273 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, que conforman nuestra población de referencia y grupo control, se obtuvo una «n» válida de 285 y se calculó la probabilidad pretest de vaciamiento positivo en nuestra población. Los criterios de inclusión y exclusión se describen en la [tabla 1](#).

Las variables principales del estudio fueron el estado histológico del GC, el del GS (variables independientes) y el del VAX (variable dependiente). Como variables secundarias se estudiaron a nivel clínico la edad, la palpabilidad del tumor, su localización y la presentación radiológica. A nivel histológico, el tamaño tumoral, el tipo histológico, la presencia de invasión linfática/vascular, el estado de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, y la presencia de HER-2.

Para el estudio del GC y del GS se utilizó como trazador un nanocoloide de albúmina marcada con Tc<sup>99m</sup>. Entre 3 y 20 h antes de la cirugía se inyectó una dosis de 111 MBq del trazador peritumoral/intratumoral en un volumen total de 0,4 ml. La linfogammagrafía preoperatoria se practicó según el protocolo vigente entre 14 y 16 h antes de la cirugía (rango 2-24 h, excepcionalmente, en caso de incidente).

Tras la extirpación del tumor se procedió a la biopsia del GC y del GS. Cuando el GC resultó positivo se realizó una LA convencional.

La indicación de extracción del GS se realizó de forma exploratoria mediante la misma sonda de detección gamma portátil (Navigator, USSC, EE. UU.) que el GC. Se definió como GS el siguiente ganglio a nivel anatómico y de drenaje linfático, en dirección centripeta hacia el conducto torácico, que metastatiza tras el GC. Además, debe presentar una captación del radiotrazador de entre el 10 y el 25% de la identificada en el GC mediante sonda portátil durante el acto operatorio.

Las piezas de biopsia del GC, del GS y del VAX se procesaron siguiendo el procedimiento habitual del servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro.

### Análisis estadístico

El tamaño de muestra necesario para el estudio fue de 226 para alcanzar una significación del 0,05 (grado de confianza del 95%), con una precisión del 6%.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS® (versión 19.0) y el programa EPIDAT® (versión 3.1). Para la validación del GS como prueba predictiva de la diseminación tumoral ganglionar a nivel axilar, se valoró:

- La capacidad del GS para detectar VAX patológicos.
- La capacidad del GS para detectar VAX no patológicos.
- La exactitud de la prueba del GS.

Para la evaluación del GS como prueba diagnóstica se diferenciaron 4 grupos de pacientes: pacientes con GC y GS positivos, pacientes con GC positivo y GS negativo, pacientes con GC negativo y GS positivo y pacientes con GC y GS negativos.

Posteriormente, se compararon los resultados obtenidos en el análisis histológico del GS con los obtenidos en los VAX.

## Resultados

A partir de las historias clínicas de las 2.273 pacientes se estableció una prevalencia estimada de VAX positivo y, por tanto, de probabilidad pretest de vaciamiento en nuestra población del 8,8%.

Tal como se ha descrito previamente, se obtuvo una muestra válida de 285 casos.

Los resultados de las variables clínico-radiológicas de la muestra se describen en la [tabla 2](#).

En ninguna de las variables estudiadas se encontraron diferencias significativas entre los valores de la muestra y los de la población de referencia.

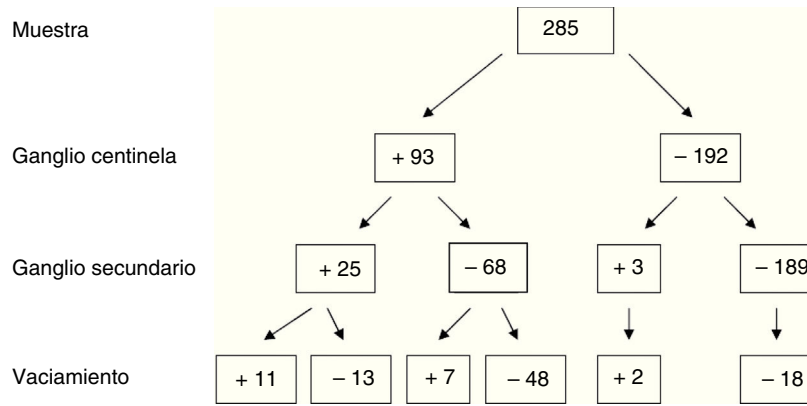
En cuanto a los resultados absolutos de la muestra para GC, GS y vaciamiento axilar, de los 285 pacientes se obtuvieron 93 casos con GC positivo, de los cuales, 25 presentaron GS afecto y 68 GS negativo. De los que tuvieron GS afecto, 10 presentaron afectación axilar (40%). Sin embargo, en el grupo con GS negativo, únicamente 7 tuvieron la axila infiltrada (10,3%).

Los resultados completos se detallan en la [figura 2](#).

**Tabla 2 – Resultados de las variables clínico-radiológicas de la muestra n (%)**

Edad (años)	56,7 ± 12,6
Diámetro tumoral (cm)	1,84 ± 0,84
Lesión palpable	159 (55,8)
Foco tumoral único	234 (82,1)
Invasión linfática/vascular	45 (16,1)
Localización (CSE)	108 (37,9)
Tipo histológico - carcinoma ductal infiltrante	203 (71,2)
Receptores hormonales positivos	199 (69,8)
HER-2	76 (26,7)
<b>Drenaje linfático</b>	
Axilar	235 (82,5)
Mamaria interna	41 (14,4)
Pacientes con GC positivo	93 (32,6)
<b>N.º de GC biopsiados</b>	
1	113 (39,6)
2	134 (47,0)
>2	38 (13,4)
<b>N.º de GS biopsiados</b>	
1	232 (81,4)
2	38 (13,3)
>2	15 (5,3)

CSE: cuadrante superior externo; GC: ganglio centinela; GS: ganglio secundario; HER-2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.



**Figura 2 – Resultados absolutos de la muestra en relación con la variable dependiente (VAX) y con las variables independientes principales (ganglio centinela y ganglio secundario).**

Respecto a la valoración de la homogeneidad entre los grupos con GS positivo y negativo, no se encontraron diferencias significativas entre GS positivo o negativo en relación con la edad, las variables secundarias clínicas o tumorales, en el n.º de GC analizados ni en el n.º de GS analizados (tabla 3).

A partir de estos resultados se puede afirmar que existe homogeneidad entre los grupos con GS positivo y negativo, dentro de la muestra GC positivo.

Como prueba diagnóstica, el GS mostró:

Grupo 1: GC y GS positivos (n = 25), de los cuales se realizó VAX en aquellos que presentaron macrometástasis, es decir, en 24. La afectación del VAX fue del 44% (n = 11/24).

Grupo 2: GC positivo y GS negativo (n = 68), de los cuales se realizó VAX a 55, que fueron los que presentaron macrometástasis. El 12,7% de los casos presentó VAX positivo (n = 7/55).

Grupo 3: GC negativo y GS positivo (n = 3), de los cuales se realizó VAX a 2. El VAX fue positivo en el 66% de los casos (n = 2), detectando de esta manera posibles falsos negativos del GC.

Grupo 4: GC y GS negativos (n = 189). Todos los casos en los que se realizó VAX (n = 18), que fueron los primeros casos al

inicio de la serie cuando la técnica del GC se encontraba en fase de validación, presentaron un VAX negativo.

Los resultados estratificados según el estado del GC y el GS se muestran en las tablas 4 y 5.

A raíz de estos resultados se determina que la prueba del GS, con GC positivo, presenta una sensibilidad del 61,1%, una especificidad del 78,7%, un VPP del 45,8% y VPN del 87,3%, con una exactitud del 74,7%. Cuando el GC resulta negativo el GS tiene una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud del 100%.

## Discusión

En la actualidad se está poniendo en duda la necesidad de realizar LA en determinadas circunstancias con GC positivo<sup>8,15,16</sup>. El conflicto actual se plantea a raíz de la aparición de varios estudios en los que se objetiva que en más del 60% de los casos con GC positivo el resto de los ganglios del VAX son

**Tabla 3 – Resultados de las variables secundarias clínico-radiológicas para el grupo GC positivo**

Variables	GS+	GS–	Significación p
Edad en años	53,8	56,38	0,41
Palpabilidad en %	84	75,4	0,57
Localización cuadrantes externos en %	72	72,3	1
N.º de ganglios centinela	2,2	1,88	0,13
Tamaño tumoral en cm	2,18	2,06	0,54
Invasión vascular/ linfática en %	43,8	49	0,78
HER-2 en %	33,3	33,9	1
Receptores hormonales positivos en %	79,2	78,1	1

GS: ganglio secundario; HER-2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

**Tabla 4 – Resultado del VAX según GS en pacientes con GC positivo**

	VAX+	VAX–	Total
GS+	11	13	24
GS–	7	48	55
Total	18	61	79

GC: ganglio centinela; GS: ganglio secundario; VAX: vaciamiento axilar.

**Tabla 5 – Resultado del VAX según GS en pacientes con GC negativo**

	VAX+	VAX–	Total
GS+	2	0	2
GS–	0	18	18
Total	2	18	20

GC: ganglio centinela; GS: ganglio secundario; VAX: vaciamiento axilar.

negativos, lo que conlleva una morbilidad innecesaria y evitable<sup>17-19</sup>. Varios han sido los métodos propuestos para discernir cuál debe ser la mejor actitud terapéutica en estos casos.

Giuliano et al., a raíz del estudio ACOSOG-Z0011, afirman que no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad entre realizar LA o no en pacientes con GC+ a los que se aplicaba radioterapia axilar<sup>13</sup>. Sin embargo, el estudio mencionado ha sufrido múltiples críticas metodológicas de cara a su aplicabilidad clínica<sup>9</sup>.

Otra opción propuesta es el uso de nomogramas que estratifiquen el riesgo de afectación axilar según las características de los pacientes y de la neoplasia. Uno de los que tiene mejores resultados, el Tenon 5, presenta una sensibilidad de 94% y una especificidad del 59% con un VPN del 97,5% y un VPP del 38%<sup>20</sup>. Estos valores son de los mejores entre todas las opciones analizadas hasta el momento<sup>10,21-26</sup>.

Alternativamente se ha postulado que el estudio molecular intraoperatorio del GC podría ser un indicador adecuado<sup>27,28</sup>. Tal como se describe en el artículo de Peg et al.<sup>29</sup>, partiendo de una carga tumoral superior a 15.000, se obtiene una sensibilidad del 77%, un VPN del 85%, un VPP del 41% y una especificidad del 55%. Estos valores no parecen suficientemente válidos para implementar dicha técnica como «gold standard».

Los resultados de nuestro estudio sobre el GS, con las limitaciones que implica el hecho de ser un estudio retrospectivo y la consecuente posibilidad de que exista un sesgo de selección, son prometedores, ya que prácticamente se equiparan con los resultados del Tenon 5 y superan al resto de las opciones.

La aplicación de esta técnica permitiría detectar gran parte de los casos en los que el GC resulta el único ganglio afecto, lo que podría evitar aproximadamente un 73% de los VAX innecesarios (68/93), con una tasa de falsos negativos algo mayor que la que tiene el GC (12 vs. 5-10%).

Además, un hecho destacable del análisis del GS es que permite, tal como se ha descrito en los resultados, detectar posibles falsos negativos del GC. Esto implica poder identificar y tratar de forma más adecuada a pacientes que, de lo contrario, estarían infratratados.

Por tanto, si se tienen en cuenta la buena sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, el GS es una de las técnicas con mejores resultados de entre las opciones existentes y su análisis podría convertirse en una alternativa válida más precisa para el estudio del estado axilar. Es una técnica simple y segura que permitiría optimizar el tratamiento de la axila metastásica en la neoplasia de mama manteniendo los estándares de calidad.

## Autoría/colaboraciones

Manel Cremades: análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo.

Mireia Torres: diseño del estudio, adquisición y recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados.

Montse Solà: análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo.

Jordi Navinés: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados.

Icía Pascual: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados.

Antonio Mariscal: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados.

Albert Caballero: redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Eva Castellà: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados.

Miguel Ángel Luna: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados.

Joan Francesc Julian: diseño del estudio, adquisición y recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los Drs. Jaime Fernández Llamazares y David Parés por su contribución en el desarrollo del proyecto y su colaboración en su posterior publicación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg.* 2008;247:207-13.
- Stamatakos M, Stefanaki C, Kontzoglou K, Safioleas M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: A systematic review. *Onkologie.* 2010;33:121-6.
- Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, Smidt M, van Diest PJ, Borm GF, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:301-13.
- Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF, Bartley SC, Alazraki NP. Status of sentinel lymph node for breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2013;43:281-93.
- Houvenaeghel G, Classe JM, Garbay JR, Giard S, Cohen M, Faure C, et al. Prognostic value of isolated tumor cells and micrometastases of lymph nodes in early-stage breast cancer: A French sentinel node multicenter cohort study. *Breast.* 2014;23:561-6.
- Wu SG, Li Q, Zhou J, Sun JY, Li FY, Lin Q, et al. Using the lymph node ratio to evaluate the prognosis of stage II/III breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Cancer Res Treat.* 2015;47:757-64.
- Ogiya A, Kimura K, Nakashima E, Sakai T, Miyagi Y, Iijima K, et al. Long-term prognoses and outcomes of axillary lymph node recurrence in 2,578 sentinel lymph node-negative patients for whom axillary lymph node dissection was omitted: Results from one Japanese hospital. *Breast Cancer.* 2016;23:318-22.

8. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, Chen C, Hou WH, Lee WH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg.* 2016;34:73-80.
9. Cabañas Navarro L, Cabañas Montero LJ, Pérez Ortega G, Rioja Martín ME. ¿Podemos obviar la linfadenectomía axilar en el cáncer infiltrante de mama? Avancemos pero con rigor. *Rev Senol Patol Mamar.* 2011;24:81-3.
10. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009;208:229-35.
11. 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.
12. Bonev V, de Paz Villanueva CC, Solomon N, Senthil M, Reeves ME, Garberoglio C, et al. Is sentinel lymph node dissection necessary in all patients with ductal carcinoma in situ undergoing total mastectomy? *Am Surg.* 2016;82:982-4.
13. Giuliano AE, Armando E, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA.* 2011;305:569-75.
14. Chung A, Gangi A, Mirocha J, Giuliano A. Applicability of the ACOSOG Z0011 criteria in women with high-risk node-positive breast cancer undergoing breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1128-32.
15. Aigner J, Smetanay K, Hof H, Sinn HP, Sohn C, Schneeweiss A, et al. Omission of axillary dissection according to ACOSOG Z0011: Impact on adjuvant treatment recommendations. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1538-44.
16. Ponzzone R, Ruatta F, Gatti M, Castellano I, Geuna E, Amato G, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;48:1-7.
17. Andersen KG, Aasvang EK, Kroman N, Kehlet H. Intercostobrachial nerve handling and pain after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:1240-8.
18. Andersen KG, Jensen MB, Tvedskov TF, Kehlet H, Gärtner R, Kroman N. Persistent pain, sensory disturbances and functional impairment after immediate or delayed axillary lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:31-5.
19. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS, de Vries J, Baas PC, Geertzen JH, et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2384-94.
20. Barco I, García-Fernández A, Chabrera C, Fraile M, Vallejo E, Lain JM, et al. The appropriate axillary procedure after a positive sentinel node in breast cancer patients: The "Hôpital Tenon" score revisited. A two-institution study. *Clin Transl Oncol.* 2016;18:1098-105.
21. Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, Seince N, et al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: A prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:537-43.
22. Lombardi A, Maggi S, Lo Russo M, Scopinaro F, Di Stefano D, Pittau MG, et al. Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node: Validation of five nomograms and development of a new predictive model. *Tumori.* 2011;97:749-55.
23. Van den Hoven I, Kuijt G, Roumen R, Voogd A, Steyerberg EW, Vergouwe Y. A head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node status in sentinel node positive breast cancer women. *J Surg Oncol.* 2015;112:133-8.
24. Van den Hoven I, van Klaveren D, Voogd AC, Vergouwe Y, Tjan-Heijnen V, Roumen RMH. A Dutch prediction tool to assess the risk of additional axillary non-sentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* 2016;16:123-30.
25. Vieni S, Graceffa G, La Mendola R, Latteri S, Cordova A, Latteri MA, et al. Application of a predictive model of axillary lymph node status in patients with sentinel node metastasis from breast cancer. A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;35:58-63.
26. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:783-95.
27. Banerjee SM, Williams NR, Davidson TI, El Sheikh S, Tran-Dang M, Davison S, et al. The use of one-step nucleic acid amplification (OSNA) and tumour related factors in the treatment of axillary breast cancer: A predictive model. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:641-9.
28. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification (OSNA): Where do we go with it? *Int J Clin Oncol.* 2017;22:3-10.
29. 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.