

SESIONES CIENTÍFICAS

VALIDACIÓN DEL NOMOGRAMA DESARROLLADO POR EL MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER EN PACIENTES DEL INSTITUTO ALEXANDER FLEMING, BUENOS AIRES, ARGENTINA LIMITACIONES DEL USO DE UN MODELO DE PREDICCIÓN EN GANGLIO NO CENTINELA POSITIVO EN CÁNCER DE MAMA

Darraidou Martín C,* Coló Federico A,** Loza Martín,**
Loza José,** O'Connor Juan M,*** Nadal Jorge,***
Amat Mora,**** Buongiorno V,***** Chacón Reinaldo.***

RESUMEN

Introducción

El 30% de las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano tiene compromiso axilar metastásico. La probabilidad de encontrar un ganglio no centinela (GNC) positivo en pacientes a las que se les realizó una biopsia de ganglio centinela (BGC), al completar el vaciamiento ganglionar axilar (VAG) es globalmente del 40%, por lo que hay un grupo de pacientes que son sometidas innecesariamente a un procedimiento quirúrgico asociado a mayor morbilidad.

El objetivo de este estudio es validar el nomograma desarrollado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), como modelo de predicción del estado de los GNC en pacientes con ganglio centinela (GC) positivo.

Materiales y métodos

Este es un estudio observacional, prospectivo, no comparativo, en el cual se estudió el valor de predicción del nomograma en 190 pacientes en las que se utilizó inicialmente la técnica de BGC y posteriormente se les completó el tratamiento quirúrgico axilar en el Instituto Alexander Fleming con VAG de 1998 a 2010. Se realizó la respectiva curva ROC y se calculó el área bajo la curva (AUC).

* *Fellow* en Mastología, Instituto Especializado Alexander Fleming, FUCA.
** Servicio de Ginecología y Mastología, Instituto Especializado Alexander Fleming.
*** Servicio de Oncología Clínica, Instituto Especializado Alexander Fleming.
**** Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Especializado Alexander Fleming.
***** Cátedra de Bioestadística, Facultad de Veterinaria, UBA.
Correo electrónico para el Dr. Martín C. Darraidou: martin.darraidou@gmail.com

Resultados

La edad media de las pacientes fue de 54,11 años; 103 pacientes mayores a 50 años (54,21%) y 87 menores o iguales a 50 años (45,79%). La media de GC disecados por paciente fue de 1,89 con un rango de 1 a 5 ganglios. El GNC fue positivo en 77 pacientes (40,53%), el AUC de la curva ROC fue 0,671.

Conclusiones

Realizar el VAG a toda paciente con BGC positivo impresiona excesivo, se impone la necesidad de establecer un modelo que permita discriminar qué pacientes pueden ser beneficiadas con una cirugía de mayor importancia. En lo que respecta a nuestra experiencia, el valor de discriminación del método no fue suficiente.

Ésta sería la primera experiencia de validación del nomograma del MSKCC en una población latinoamericana. Este modelo de predicción es un modelo útil pero no aplicable homogéneamente a toda población, el modelo no ha sido validado para nuestras pacientes.

Palabras clave

Cáncer de mama. Ganglio centinela. Nomograma. Ganglio no centinela.

SUMMARY**Background**

The 30% of early stage breast cancer has axillary metastatic disease; of these, considering those who underwent sentinel lymph node biopsy (SNB), the probability of finding a positive nonsentinel node (NSN) at the axillary node dissection (AND) is globally 40%, thus there is a group of patients that is unnecessarily exposed to a surgical procedure associated to bigger morbidity.

The goal of the present study is to validate the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram as predictive model of the NSN status in patients with positive SN.

Materials and method

We compared nomograms predictive values with the anatomopathologic results of the AND in a cohort of 190 patients operated at the Instituto Alexander Fleming between 1998 and 2010. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to assess the discriminative power of the nomogram.

Results

The median age was 54.11 years, 103 patients older than 50 years (54.21%) and 87 younger than 50 years (45.79%). The median of SN dissected per patient was 1.89 (range 1-5 nodes). The NSN resulted positive in 77 patients (40.53%) the AUC of the ROC curve was 0.671.

Conclusions

Performing a AND to every patient with positive SNB seems to be excessive, there is a need to establish a predictive model to assess which patients should become benefit with a mayor surgery. Regarding our experience, the discriminative power of the method wasn't enough.

This experience would be the first one in trying to validate the MSKCC nomogram in a Latin-American population. This prediction model is useful but not applicable in every population, the model didn't validate for our patients.

Key words

Breast cancer. Sentinel node. Nomogram. Nonsentinel node.

INTRODUCCIÓN

La biopsia de ganglio centinela (BGC) ha reemplazado al vaciamiento axilar ganglionar (VAG) como método de estadificación inicial axilar. Ha demostrado ser una técnica segura, reproducible, asociada a menor morbilidad e incluso, más certera;¹⁻⁷ ya validada en nuestro medio.⁸⁻¹¹ Con falsos negativos que oscilan entre el 5,0% y el 9,8%^{12,13} y bajas tasas de recurrencia local/regional, 0,12-0,90%.¹⁴⁻¹⁷

La técnica requiere que una vez determina la presencia de metástasis en el ganglio centinela (GC), el procedimiento quirúrgico se complete con el VAG.

Es sabido que en estadios iniciales el porcentaje de la axila positiva es de alrededor del 30%^{18,19} y más aún, cuando se completa el VAG luego de una BGC con ganglio positivo, en el 60% de los casos el GC es el único ganglio comprometido.²⁰ Es decir, que un número no despreciable de pacientes es sometido a una cirugía excesiva, no exenta de morbilidad.^{21,22}

Se han desarrollado modelos matemáticos de predicción basados en factores histopatológicos; uno de ellos es el nomograma del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,²³ que tiene por objetivo evitar estos procedimientos innecesarios que incrementan la morbilidad.

El propósito de nuestro estudio es validar el modelo de nomograma mencionado en una cohorte de 190 pacientes a quienes se les realizó BGC con resultado positivo, y posteriormente VAG en el Instituto Alexander Fleming.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, observacional, no comparativo, en el que se incluyó pacientes a las que se les realizó BGC en el Instituto Alexander Fleming, desde el 14/04/98 hasta el 15/05/2010. Esta técnica fue evaluada en 1.022 pacientes, de las cuales se extrajo el grupo de 240 pacientes con BGC positiva. Se exclu-

yeron hombres, las pacientes con carcinomas intraductales extensos sin evidencia de microinvasión en el estudio seriado, las pacientes con falsos positivos de la congelación y las pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante. Se incluyó en el análisis solamente a las pacientes a las que se les realizó VAG, con seguimiento clínico en nuestra institución, de las que se poseyeran todos los elementos de análisis incluidos en el nomograma, obteniéndose una cohorte de 190 pacientes. La descripción de las características de las mismas está en la Tabla I.

Para la identificación del ganglio centinela se utilizaron en todas las pacientes los tres métodos de identificación:

- Linfocintigrafía convencional.
- Sonda de detección manual de emisión de rayos gamma (Navigator: USSC®, Norwalk, CT, o Navigator, Nuclearlab®, CABA, Arg.).
- Colorante vital (azul patente 3 ml al 3%).

Entre 2 y 24 horas previas a la cirugía se inyectó 1 a 3 ml de gelatina de colágeno bovino (Linfost, Radiofarma®, Bacon) o albúmina coloidal conteniendo 0,2 a 3,0 mCi (7,4 a 111 MBq) de tecnecio 99 peritumoral o alrededor de la cavidad de la biopsia hasta 2001, y durante los últimos años se utilizó la vía sub- o periareolar, seguido de 5 minutos de un suave masaje. Se realizó linfocintigrafía a todas las pacientes; a los 20-30 minutos comenzó a controlarse la progresión del trazador. Se utilizó una cámara gamma ADAC de cristal rectangular, acoplada a una computadora con capacidad para medir distancias entre imágenes. Se tomaron imágenes estáticas a 0°, 45° y 90°, con el brazo extendido, en posición quirúrgica. El sitio de mayor emisión en la axila, que corresponde al GC, se marcó con un tatuaje dérmico, que sirvió de guía para la incisión quirúrgica.

En el intraoperatorio se inyectó 3 ml de azul patente al 3%, utilizando la misma rutina que para los radiocoloides. Durante este tiempo los grupos ganglionares (axilar, mamaria interna,

		Estudio actual		Van Zee		p
		n	%	n	%	
Edad	50	87	45,79	157	42,1	0,45
	>50	103	54,21	216	57,9	
Tipo histológico	Ductal grado 1	6	3,15	11	2,9	0,06
	Ductal grado 2	101	53,15	175	46,9	
	Ductal grado 3	58	30,52	129	34,6	
	Lobulillar	15	7,89	58	15,5	
IVL	Sí	98	51,58	154	41,3	0,02
	No	92	48,42	219	58,7	
Multifocalidad	Sí	28	14,74	132	35,4	0,00
	No	162	85,26	241	64,6	
RE	Positivo (+)	152	80,00	290	77,7	0,60
	Negativo (-)	38	20,00	83	22,3	
Método de detección	Rutina	144	75,79	315	84,5	0,02
	Seriado HyE	36	18,95	40	10,7	
	IHQ	10	5,26	18	4,8	
Número de GC+	1	151	79,47	265	71,0	0,22
	2	29	15,26	75	20,1	
	3	8	4,21	21	5,6	
	4	2	1,05	8	2,1	
	5	0	0,00	3	0,8	
	6	0	0,00	0	0,0	
	7	0	0,00	0	0,0	
	8	0	0,00	1	0,3	
Número de GC-	1	111	58,43	132	35,4	0,00
	2	53	27,89	79	21,2	
	3	14	7,37	72	19,3	
	4	10	5,36	41	11,0	
	5	2	1,05	22	5,9	
	6	0	0,00	7	1,9	
	7	0	0,00	10	2,7	
	8	0	0,00	2	0,5	
Tamaño de las metástasis	Macro	135	71,1			
	Micro	44	23,2			
	ITC	11	5,8			
Tamaño del tumor	0,5	5	2,63	13	3,5	0,20
	0,6-1,0	17	8,94	49	13,1	
	1,1-2,0	87	45,79	166	44,5	
	2,1-3,0	35	18,42	93	24,9	
	3,1-5,0	31	16,31	41	11,0	
	5,0	5	2,60	11	2,9	

Tabla I. Características de las pacientes del corriente estudio y las pacientes de la validación de Van Zee.

infra- y supraclavicular) además del área hepática y el sitio de inyección, fueron escaneados con sonda manual detectora de emisión gamma,

para identificar áreas con actividad aumentada.

Los puntos calientes fuera de la axila no fueron sometidos a biopsia rutinariamente.

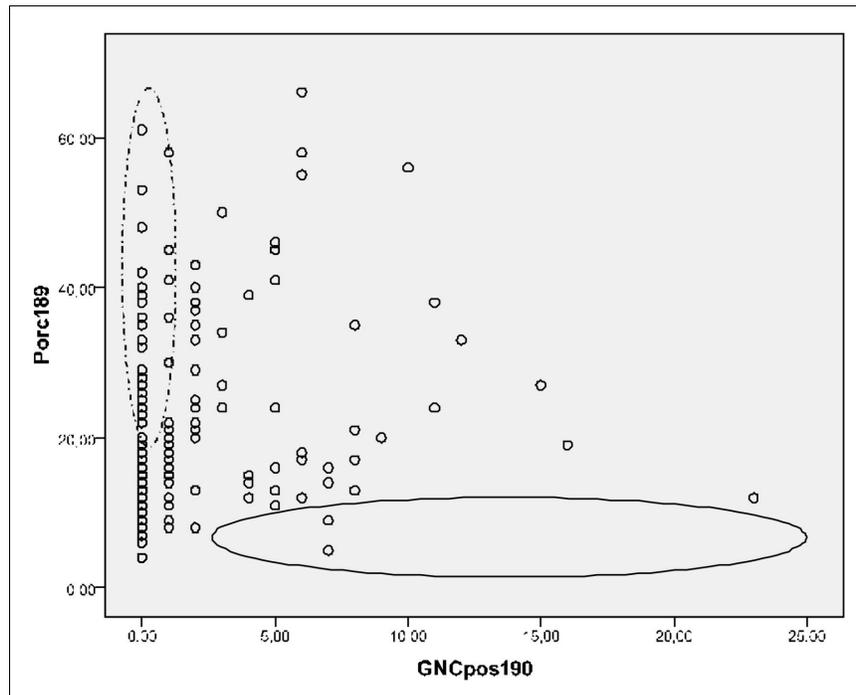


Figura 1. En línea discontinua pacientes con alta probabilidad de GNC positivos por el nomograma con GNC finalmente negativos. En línea continua pacientes con baja probabilidad de GNC positivos por el nomograma con GNC positivos en la anatomía patológica.

Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul o aquél con aferentes linfáticos azules y con radioactividad aumentada, y a aquellos ganglios de consistencia aumentada sospechosos.

Si el GC fue considerado metastásico por el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se completó el VAG (niveles I y II) en el mismo acto operatorio.

Si la confirmación GC positivo se diagnosticó en el estudio anatomopatológico diferido, se completó el VAG en un segundo tiempo.

Se definió como macrometástasis al depósito tumoral mayor a 2 mm, como micrometástasis al depósito tumoral mayor a 0,2 mm y menor o igual a 2 mm, y células tumorales aisladas cuando el depósito tumoral es menor o igual a 2 mm, de acuerdo a la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) del 2002.

Estudio anatomopatológico

Durante el acto operatorio, el o los GC se hemiseccionaron o se cortaron en su totalidad en rodajas paralelas de aproximadamente 2 mm de espesor, realizándose improntas citológicas de las caras de todas las rodajas, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina. Luego del examen microscópico de las preparaciones obtenidas, las rodajas se fijaron en formol.

Para el estudio diferido de los ganglios que resultaron negativos o con compromiso de bajo volumen en el examen intraoperatorio, las rodajas macroscópicas se incluyeron en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semi-seriados de cada uno de los tacos, con secciones histológicas a intervalos de aproximadamente 0,5 mm, con coloración con técnica de rutina,

Autor	Año	País	Número de pacientes	ROC
Van Zee ²⁷	2003	EE.UU.	702	0,760
Kocsis ³¹	2004	Hungría	140	NV
Degnim ³²	2005	EE.UU.	108	0,720
Smidt ³³	2005	Holanda	222	0,710
Soni ³⁴	2005	Australia	149	0,750
Hunt ³⁵	2005	EE.UU.	200	0,740
Spetch ³⁶	2005	EE.UU.	33	0,720
Dauphine ³⁷	2006	EE.UU.	39	0,630
Cripe ³⁸	2006	EE.UU.	92	0,820
Lambert ³⁹	2006	EE.UU.	200	0,710
Zgajnar ⁴⁰	2007	Eslovenia	276	0,720
Alrans ⁴¹	2007	Francia	588	0,720
Ponzone ⁴²	2007	Italia	186	0,710
Klar ⁴³	2008	Alemania	98	0,580
Amanti ⁴⁴	2009	Italia	61	0,720
Van La Parra ⁴⁵	2009	Holanda	182	0,710
Gur ⁴⁶	2010	Turquía	607	0,705
Sanjuán ⁴⁷	2010	España	114	0,670
Estudio actual	2010	Argentina	190	0,670

Tabla II. Tabla comparativa de los valores de AUC de las curvas ROC de los diferentes estudios de validación.

con hematoxilina-eosina (H&E) y un corte adicional para el estudio de inmunohistoquímica, con marcación para citoqueratinas.

Los ganglios que resultaron positivos (macrometástasis) en el examen intraoperatorio se procesaron según técnica estándar para ganglios linfáticos axilares de cáncer de mama.

Las pacientes fueron sometidas al nomograma del MSKCC para calcular la probabilidad de los GNC positivos utilizando el acceso al modelo a través de la red:

(<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>) y se las analizó en función de los resultados anatomopatológicos de los VAG. Se establecieron las tablas de clasificación para diferentes puntos de corte en la probabilidad predicha por el nomograma y se representó gráficamente la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la proporción de falsos positivos (1-especificidad) obteniendo la curva que une los puntos (falsos positivos, verdaderos positivos) lo que, graficado en un diagrama de dispersión, se denomina curva ROC (Receiver Operating

Characteristic) y luego se calculó el área bajo la curva (AUC) de la misma, que es una medida de "bondad de ajuste" del test de diagnóstico (en este caso el nomograma MSKCC). El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS Statistics 17.0® (IBM 2008).

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue 54,11 años (mediana de 53 años y un rango de 28 a 90 años). Hubo 103 pacientes mayores a 50 años (54,21%) y 87 menores o iguales a 50 años (45,79%).

La media de tamaño tumoral (TT) fue de 2,29 cm (mediana de 2,00 cm y rango de 0,20-12,00 cm), la media de receptores de estrógeno positivo (RE+) fue de 80%, la de invasión vasculo-linfática (IVL) fue de 51,58% y la de multifocalidad de 14,74%.

La media de GC fue de 1,89 con un rango de 1 a 5 ganglios.

La media de GC+ fue 1,27 ganglios (rango 1 a 4 y mediana de 1 ganglio). La media de

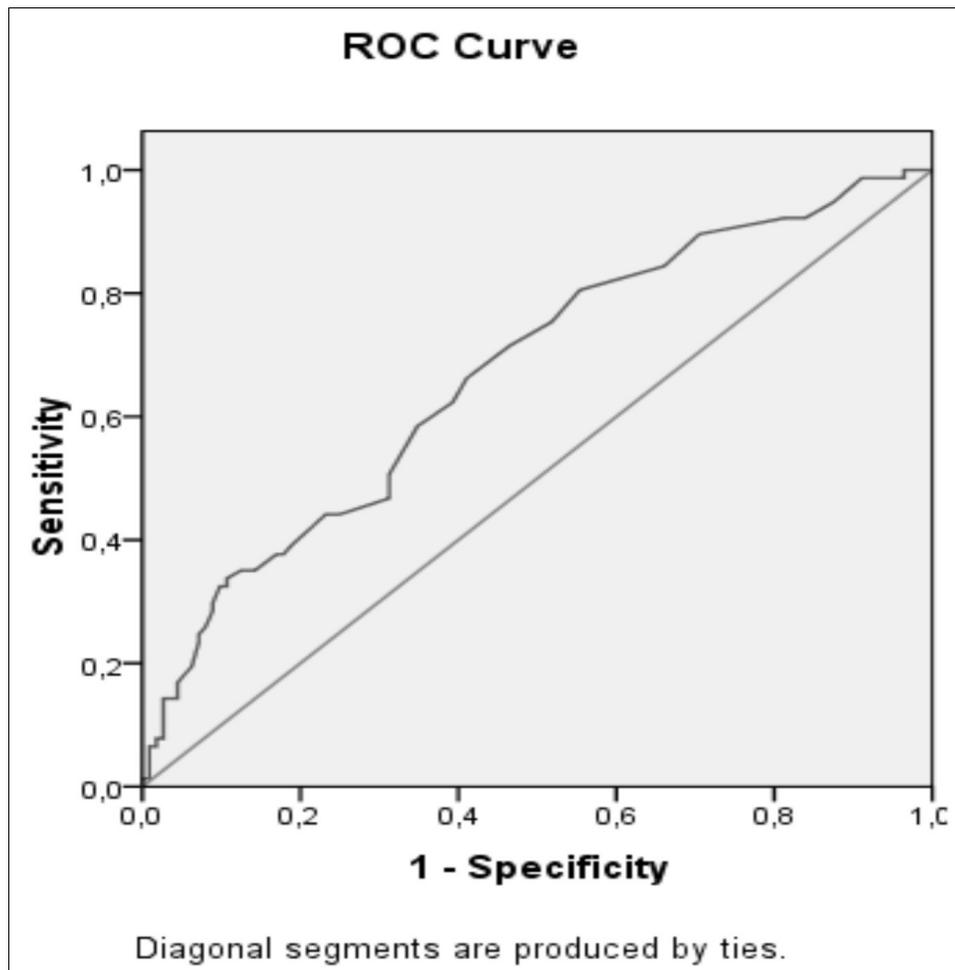


Figura 2. Se establecieron las tablas de clasificación para diferentes puntos de corte en la probabilidad predicha por el nomograma y se representó gráficamente la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la proporción de falsos positivos (1-especificidad) obteniendo la curva que une los puntos (falsos positivos, verdaderos positivos) lo que, graficado en un diagrama de dispersión, se denomina curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y luego se calculó el área bajo la curva (AUC) de la misma que es una medida de "bondad de ajuste" del test de diagnóstico (en este caso el Nomograma MSKCC). El AUC para nuestras pacientes una vez establecida la curva ROC fue de 0,671.

GC- fue 0,63 (rango de 0 a 4 y mediana de 0 ganglios).

De las pacientes con GC+ encontramos en 77 pacientes GNC positivo (40,53%).

Se hallaron 135 macrometástasis, (71,05%); 44 micrometástasis, (23,15%) y 11 ITC (5,80%). De éstos, los porcentajes de GNC positivos fueron: de las 135 pacientes con macrometástasis

encontramos GNC+ en 66 pacientes (48,88%); de las 44 pacientes con micrometástasis encontramos 10 pacientes con GNC+ (22,72%); y de las 11 pacientes con ITC encontramos GNC+ en 1 paciente (9,1%).

Para nuestra cohorte, cada una de las variables del nomograma, es una predicción positiva en el GNC en forma significativa, con excepción

Variable	p
Tamaño patológico	0,001
Tipo de tumor y grado nuclear	0,7
Ductal, grado nuclear I vs. II	1,0
Ductal, grado nuclear I vs. III	0,7
Ductal, grado nuclear I vs. lobular	0,8
Invasión linfovascular	0,003
Multifocalidad	0,06
Estado de estrógeno receptor	0,08
Método de detección	<0,001
Congelamiento vs. IHC	<0,001
Congelamiento vs. serial HE	<0,001
Congelamiento vs. rutina	<0,001
Número de ganglios centinela positivos	<0,001
Número de ganglios centinela negativos	<0,001

Tabla III. Tabla donde se muestran los valores de "p" del análisis univariado, de las variables utilizadas por el nomograma de MSKCC, utilizando las pacientes del corriente estudio.

del tipo y grado nuclear (Tabla III).

Se obtuvo la curva ROC (Figura 1) y se calculó su respectiva AUC, que dio 0,671.

DISCUSIÓN

Dada la baja incidencia de GNC positivo en los VAG, numerosos estudios se han publicado bregando por demostrar que no siempre sería necesario realizar este procedimiento quirúrgico.²⁴⁻²⁶

En la actualidad se cuenta con algunas herramientas estadísticas para determinar la probabilidad de encontrar GNC positivos en el VAG, de modo de poder evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios y no exentos de morbilidad. Se puede acceder a los mismos a través de la red. Uno de ellos es el nomograma desarrollado por el MSKCC.²⁷ Otros modelos de nomograma se han establecido, como el del Hospital Tenon, de Francia,²⁸ o el del M. D. Anderson Cancer Center²⁹ y el de Stanford.³⁰ En nuestro caso utilizamos el del MSKCC por ser el de más variables y el más validado internacionalmente.³¹⁻⁴⁷

Para poder utilizar estos métodos con seguridad en las pacientes de una determinada población, es mandatorio validar el método con las

mismas. Por lo que en todo el mundo se han publicado experiencias de validación del método (Tabla II).³¹⁻⁴⁷

Siguiendo esta línea, se utilizó la cohorte de pacientes sometidas a BGC y posterior VAG en el Instituto Especializado Alexander Fleming del 14/04/98 hasta el 15/05/2010.

El AUC para nuestras pacientes, una vez establecida la curva ROC, fue de 0,671. Siguiendo una regla general, un modelo que obtenga una AUC de 0,5 equivale a arrojar una moneda; uno que obtenga valores de entre 0,7 y 0,8 es un modelo aceptable; y uno que obtenga AUC de 0,81 a 0,9 es un modelo con una excelente capacidad de discriminación. Con lo cual, en lo que respecta a nuestra experiencia el valor de discriminación del método no fue suficiente.

Ahora bien, este método ha sido validado por numerosos grupos americanos y un grupo australiano.^{32,35-39} En lo que respecta a los grupos europeos, los resultados son heterogéneos (Tabla II). Cabe preguntarse el por qué de las diferencias.

Klar en su publicación de 2008⁴³ plantea tres puntos: la heterogeneidad en el método de estudio anatomopatológico del GC entre los diferentes grupos y el hecho de que el nomograma no considere como variables el tamaño de la metástasis ni el estatus de HER2, probablemente debilitan el poder discriminatorio del mismo.

En cuanto al primer punto en nuestro trabajo se realizaron cortes seriados en la congelación con impronta y no se tiñó, durante este procedimiento, con H&E como en el trabajo original.

En lo que respecta al tamaño de la metástasis ya Viale²⁰ planteaba que en su cohorte de 1.228 pacientes con VAG, había encontrado metástasis en 39,4% de las pacientes y desglosando este número, encontraron metástasis adicionales en 14,7% de las pacientes con ITC, en 21,4% de las pacientes con micrometástasis, y en 50,3% de las pacientes con macrometástasis, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En nuestra población encontramos enfer-

medad en GNC en el 48,88% de las macrometástasis y en el 22,72% de las micrometástasis (Figura 2).

Y considerando el HER2, el mismo no es un factor homogéneamente considerado como factor de predicción de enfermedad en GNC.^{48,49} Considerando nuestras pacientes, se le realizó análisis del HER2 a 131 de las 190 pacientes (68,95%), ya que se comenzó a hacer sistemáticamente a todas las pacientes a partir de 2005. No nos es posible establecer un correlato.

Por otro lado, y en concordancia con Zgajnar,⁴⁰ en nuestro análisis el nomograma tiende a sobreestimar al grupo de alta sospecha, como se puede observar en la Figura 1. Probablemente el método sea más certero con las pacientes con bajo riesgo, como lo analizara Ponzzone.⁴²

Otro factor de importancia en la predicción de GNC+ es el número de GC- encontrados, que en nuestra serie es muy bajo (media 0,63). Esto se debería a que en nuestro trabajo la media de GC disecados es muy baja.

Y finalmente, otro punto a considerar es la heterogeneidad de las características de las pacientes. En nuestra experiencia y en comparación con la cohorte utilizada en el trabajo original, encontramos diferencias significativas en todos los puntos, con excepción del estatus de receptores hormonales (Tabla I). En lo que respecta a las variables utilizadas por el nomograma, con excepción del tipo y grado nuclear, todas tuvieron significación estadística con relación a la distribución de las mismas en nuestra serie (Tabla III).

CONCLUSIÓN

Esta sería la primera experiencia de validación del nomograma del MSKCC en una población latinoamericana. Este modelo de predicción es útil pero no aplicable homogéneamente a toda la población, el modelo no ha sido validado para nuestras pacientes. Probablemente la heterogeneidad de la población y nuevas variables

en estudio, sean los motivos principales de los resultados observados en nuestra serie.

REFERENCIAS

1. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 3: 394-401.
2. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
3. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
4. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
5. Loza J, Coló F, Nadal J, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy for operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; ;28(8): 897-8.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599-609.
7. Lucci A, McCall LM, Giuliano A, et al. Surgical Complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) Plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3657-3663.
8. Loza J, Coló F, Sporn V, et al. Biopsia del ganglio centinela. Una técnica para evitar la linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama axila negativa. *Rev Arg Mastol* 1996; 49: 202-211.
9. Loza J, Coló F, Sporn V, et al. Biopsia del ganglio centinela. Una nueva alternativa en el manejo quirúrgico del cáncer de la mama. *Oncol Clin* 1999; 4: 144-147.
10. Loza J, Coló F, Sporn V. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de la mama. Resultados de un estudio de 106 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(64): 181-197.
11. Noblía C, Cresta Morgado C, Gonzalez E, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia del Instituto de Oncología Angel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 1999; 18(61): 317-331.
12. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 4-16.

13. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-88.
14. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462-468.
15. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(12): 1277-84.
16. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF. Axillary recurrence after sentinel node biopsy, *Ann Surg Oncol* 2005; 12(1): 34-40.
17. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3548 cases, *Eur J Cancer* 2009; 45(8): 1381-8.
18. Kell MR, Burke JP, Morrow M, et al. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(2): 441-447.
19. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94:2542-2551.
20. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 319-325.
21. Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Ann Surg* 1999; 65:995-998.
22. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.
23. Park J, Fey J V, Naik A M, Van Zee KJ, et al. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients associated with the use of a multi variate nomogram MD. *Ann Surg* 2007; 245: 462-468.
24. Gentler JM, Hansen NM, DeFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive nodes. *Arch Surg* 2003; 138: 52-56.
25. Cady B. A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg* 2000; 232: 8-9.
26. International Breast Cancer Study Group Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of international breast cancer study group trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-344.
27. Van Zee K, Manasseh DME, Becilacqua JLB, 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.
28. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-SLN status in breast cancer patients with SLN involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 113-9.
29. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 248-54.
30. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS, On behalf of the Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66.
31. Kocsis L, Svebis M, Boross G, et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004; 70: 1019-24.
32. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Non-sentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190: 543-50.
33. Smidt M, Kuster DM, Thunnissen EB, et al. Can the MSKCC nomogram predict the likelihood of non-SLN metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005; 12: S53.
34. Soni NK, Carmalt HL, Gillett DJ, Spillane AJ. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol* 2005; 3: 958-64.
35. Hunt KK, Hwang RF, Ross MI, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting additional nodal metastases after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: S17.
36. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, et al. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 654-9.
37. Dauphine Ch E, Haukoos J S, Vargas M P, et al. Evaluation of three scoring systems predicting nonsentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;

- 14(3): 1014-1019.
38. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickie-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: validation of a nomogram. *Am J Surg* 2006; 192: 484-7.
 39. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 310-20.
 40. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Pohar M, Besic N. Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007; 96: 547-553.
 41. Alran S, De RY, Fourchette V, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of nonsentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2195-201.
 42. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L, et al. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2007; 193: 686-692.
 43. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 523-31.
 44. Amanti C, Lombardi A, Maggi S, et al. Is complete axillary dissection necessary for all patients with positive findings on sentinel lymph node biopsy? Validation of a breast cancer nomogram for predicting the likelihood of a non-sentinel lymph node. *Tumori* 2009; 95: 153-155.
 45. van la Parra RFD, Ernst M, Bevilacqua F, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC Breast Nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1128-1135.
 46. Gur AS, Unal B, Ozbek U, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(1): 30-5.
 47. Sanjuán A, Escaramís G, Vidal-Sicart S, et al. Predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement: evaluation of two scoring systems. *Breast J* 2010; 16 (2): 134-140.
 48. Fujii T, Yanagita Y, Fujisawa T, et al. Implication of extracapsular invasion of sentinel lymph nodes in breast cancer: prediction of nonsentinel lymph node

metastasis. *World J Surg* 2010; 34(3): 544-8.

49. Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, Baier P, Sohn C, Jäger W, Gebauer G. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005;181(9): 580-6.

DEBATE

Dr. Dávalos Michel: Muy interesante el trabajo. Quisiera preguntar si aparte de los trabajos de investigación, en algún lugar del mundo se utilizan estos nomogramas para hacer linfadenectomía; o mejor, dejar de hacer linfadenectomía en las micrometástasis fuera de trabajos de investigación.

Dr. Darraidou: En principio, por lo menos nosotros, decimos antes de pensar si podríamos utilizarlo como una herramienta clínica, hacer la validación; en nuestro caso no nos sirvió. Esa es una pregunta que en realidad no sé si podría contestarla (si es que en otros lugares lo utilizan como método). En principio, nosotros no.

Dra. Margossian: Contestando un poco a la pregunta del doctor Dávalos Michel, en la experiencia que tuve los 2 años pasados y viendo como trabajaban tanto en el M.D. Anderson y en Baylor College of Medicine, no lo usan de rutina. Ni los de M.D. Anderson usan el nomograma del M.D. Anderson; lo utilizan para protocolos o para investigación, pero no de rutina.

Dr. Darraidou: Hay un trabajo publicado por Giuliano. En realidad lo que publicó es una encuesta, que en principio pregunta si a partir de la utilización de los nomogramas descendía el número de linfadenectomías axilares. En los resultados de ellos sí; pero no sé si responde a la pregunta.

Dr. Frahm: En la reciente reunión que tuvimos en Tucumán, estuvo una Doctora de Belo Horizonte. En el servicio donde está ella, que es en la Universidad, lo están utilizando, pero simplemente para realizar la validación. Utilizan el nomograma del M.D. Anderson porque les pare-

ce más completo; pero una vez terminada la validación, creen que no la van a poder aplicar para la patología quirúrgica de rutina.

Dr. Allemand: Desde ya, felicitar al Doctor. En realidad voy a felicitar a todos los trabajos y autores que se presentaron hoy. La cuestión de la participación de los colegas más jóvenes me

llena de alegría y creo que es lo que nos espera durante mucho tiempo, ya que hay muchos jóvenes deseosos a presentarse como Miembro Titular de la Sociedad. Esto va a llenar de ciencia y juventud a la Sociedad; realmente me genera mucho placer. Merecen un aplauso todos los que se presentaron.