

Organització de l'activitat quirúrgica en el càncer de mama segons la predicció sobre el resultat de la biòpsia del gangli sentinella

Nom: Albert Masip Bonet

Tutora: Doctora Míriam José de la Flor

Grau de Medicina

Curs 2020-2021

Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.



Contingut

Introducció	3
El càncer de mama i els nomogrames.....	5
Dades sobre el càncer de mama a Espanya	7
Pronòstic	9
Els nomogrames.....	10
Check list	11
Validació	13
Limitacions del nomograma	14
Materials i mètodes	15
Puntuació de les variables categòriques.....	16
Resultats.....	18
Discussió.....	23
Revisió d'estudis anteriors	23
Bibliografia	29

Introducció

Aquest treball és un estudi retrospectiu de les dades dels casos de càncer de mamas dels anys 2018 i 2019 de l'hospital universitari de Tarragona Joan XXIII. L'objectiu és analitzar si hi ha diferències significatives en quant a la probabilitat de tenir gangli sentinella positiu o negatiu en funció de les característiques de les pacients i els seus tipus de càncer. Construirem un nomograma amb la informació obtinguda. En una primera fase s'analitzaran les possibles variables a tenir en compte: mida tumoral, edat de la pacient, tipus molecular de càncer, puntuació Bi-RADS de la mamografia, tipus de càncer en la biòpsia d'agulla gruixuda, focalitat tumoral, diagnòstic principal, grau histològic, presència d'infiltració limfovascular, resultat de l'índex de proliferació cel·lular Ki-67 i resultat de la proteïna supressora tumoral P53. Més endavant, en una segona fase, es farà un cribatge de totes aquestes variables amb l'objectiu de determinar quines són les més importants, és a dir, les més significatives estadísticament i, conseqüentment, incloure-les al nomograma.

La hipòtesi del treball és que determinats subtipus moleculars de càncer de mama tenen una incidència molt baixa d'afectació ganglionar axil·lar, el que permet obviar en alguns casos l'estudi intraoperatori del gangli sentinella.

A l'hospital Joan XXIII, la duració d'una cirurgia de càncer de mama amb estudi intraoperatori és de 1 hora i 52 minuts, mentre que la mateixa sense estudi intraoperatori és de 1 hora i 2 minuts. Les ginecòlogues són capaces en total i de mitjana realitzar 3 cirurgies en una sessió (de 8h a 15h). Així doncs, si s'incrementessin les cirurgies de càncer de mama sense estudi intraoperatori del gangli sentinella perquè hi ha un nomograma que prediu quan aquesta revisió d'anatomia patològica serà negativa, les metgesses serien capaces de realitzar més de 3 cirurgies en una sessió. Aquest paràgraf resumeix l'objectiu principal d'aquest estudi.

Molts predictors de metàstasi en els ganglis limfàtics axil·lars han estat objecte de publicacions anteriors. Mida del tumor, grau del tumor, ubicació del tumor, presència d'invasió limfàtica/vascular, alt índex MIB-1(marcador de proliferació cel·lular), edat a la diagnosi, fase S, estat del receptor d'estrogen (ER) i progesterona (PR), estat HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) són variables independents identificades en aquests estudis. D'aquesta manera, la classificació del subtipus molecular és el primer nivell d'estratificació del carcinoma de mama i interacciona fortament amb el procés de metàstasi axil·lar i distant.(1)

Per tal de contextualitzar el nostre objecte d'anàlisi, introduïrem el concepte de càncer de mama, les seves característiques concretes i la definició, algunes dades sobre epidemiologia i

propietats i mètodes d'avaluació del nomograma. En segon terme, es farà un balanç dels principals estudis que s'han ocupat de construir diferents nomogrames. Tot això permet explicar el propòsit del nostre nomograma, així com, sobretot, els resultats obtinguts.

En quant a l'apartat de mètodes i pacients, explicarem amb detall quin programa hem utilitzat i quina fórmula per a la construcció del nomograma. També exposarem la forma amb la que hem traduït variables categòriques a numèriques i la seva justificació. Aquesta justificació és recolzada amb bibliografia que ha trobat quines són les possibles variables amb pitjor pronòstic.

En el capítol de resultats exposarem els dos nomogrames que finalment hem construït. Són dos i no només un ja que en el segon vam introduir dos variables més que eren significatives. També mostrarem la relació que té de probabilitat de gangli sentinella positiu cada variable per separat, representat gràficament mitjançant diagrames de barres i diagrames de caixa.

Per a tancar aquest capítol, trobem necessari determinar quin és el propòsit d'aquest treball. Construir el nostre nomograma aportarà un avantatge alhora de prendre decisions a les especialistes ginecològues en quant a la possibilitat de realitzar la tècnica de la biòpsia del gangli sentinella. Estalviar aquesta tècnica en pacients amb molt baix risc de disseminació al gangli limfàtic no només redueix la comorbiditat d'aquestes malalties. A més, aportarà temps a les cirurgianes per a realitzar més cirurgies en un mateix matí i, consegüentment, salvar més vides.

El càncer de mama i els nomogrames

El càncer de mama és el tumor que es forma en els teixits de la mama, en general en els conductes (tubs que condueixen la llet al mugró) i els lòbuls (glàndules que produeixen la llet) de la glàndula mamària.

S'han estudiat àmpliament els factors ambientals i biològics condicionants en el desenvolupament de proliferacions epitelials de la mama i del carcinoma de mama invasiu. D'aquesta manera s'ha establert una relació entre la malaltia preinvasiva de mama i el carcinoma invasiu, però en alguns casos només s'ha demostrat parcialment. Una de les hipòtesis sobre el desenvolupament del càncer de mama considera que una progressió seqüencial de canvis proliferatius cel·lulars afegeix un risc augmentat progressivament de carcinoma invasiu a la mama.

El concepte d'un model lineal de progressió és atractiu, tot i que no és cert per a tots els casos. En aquest sentit, sembla que les lesions proliferatives s'estabilitzen en algunes pacients o fins i tot regressen, i el carcinoma invasiu és el primer indicatiu de malaltia en d'altres. Afortunadament, però, aquest últim escenari és menys comú i, en general, la progressió a través de les etapes preinvasives de la malaltia de mama són lineals i continua lentament durant molts anys, oferint temps per fer un diagnòstic i tractar a la pacient.

En quant al procés d'establir l'estadi del càncer de mama, s'utilitza el sistema TNM. Aquí ens detindrem a valorar la T o la mida tumoral, que és una de les variables a tenir en compte al nomograma. La mida tumoral es divideix segons l'estadi en (2):

- T0: No evidència de tumor primari
- TIS: Carcinoma *in situ*
- T1: Tumor ≤ 2 cm
 - T1a: Tumor $> 0,1$ cm però $\leq 0,5$ cm
 - T1b: Tumor $> 0,5$ cm però ≤ 1 cm
 - T1c: Tumor > 1 cm però ≤ 2 cm
- T2: Tumor > 2 cm però ≤ 5 cm
- T3: Tumor > 5 cm
- T4: Extensió a la paret toràcica, inflamació, lesions satèl·lit i/o ulceracions

En quant a la N o la metàstasi en el sistema limfàtic, la micrometàstasi es defineix com focus metastàtics no majors a 2 mm de diàmetre i la metàstasi quan aquests són majors a 2 mm (3).

En la pràctica clínica es considera que un gangli sentinella és positiu quan l'estadi patològic és igual a PN1. Això vol dir que hi ha metàstasi en un dels tres nòduls limfàtics axil·lars, o en nòduls mamaris interns amb malaltia microscòpica (o micrometàstasi) detectat amb la dissecció del gangli sentinella però no clínicament aparent.

Els perfils moleculars es divideixen en (4):

- Luminal A: Aquests tumors expressen les citoqueratines 8 i 18, tenen els nivells més alts d'expressió de receptors d'estrògens, tendeixen a ser de baix grau, tenen més probabilitat de respondre a teràpia endocrina i tenen un pronòstic favorable. És menys probable que responguin a quimioteràpia.
- Luminal B: Les cèl·lules tumorals d'aquests tipus de tumors també són d'origen epitelial luminal, però amb un patró d'expressió genètica diferent del luminal A i el pronòstic és lleument pitjor que aquest.
- HER-2 +: S'anomenen així perquè tenen una amplificació del gen HER2 (*Human Epidermal Growth Receptor 2*) al cromosoma 17q i freqüentment exhibeixen una coamplificació i una sobreexpressió d'altres gens adjacents al HER2. Històricament aquests tumors han tingut un pitjor pronòstic, però gràcies a l'anticòs monoclonal trastuzumab i altres teràpies dirigides, aquest està millorant darrerament.
- Basal: O triple negatiu. Caracteritzats per marcadors de cèl·lules basals/mioepitelials, aquests tumors presenten negativitat tant pels receptors d'estrogen i progesterona com de HER2. Tendeixen a ser d'alt grau histològic i expressen les citoqueratines 5/6 i 17 així com vimentina, p63, actina alfa del múscle llis i EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

El carcinoma ductal *in situ* és la forma més comuna de carcinoma no invasiu (que constitueix el 4% dels simptomàtics i el 25% dels càncers amb criatge). Es caracteritza per distorsió, distensió i implicació completa per part d'una població homogènia i neoplàstica de cèl·lules en conductes adjacents i unitats lobulars. Per contra, el carcinoma lobular *in situ* és rar (<1% dels 'càncers' detectats amb criatge) i presenta una expansió relativament uniforme de tot el lòbul per part de cèl·lules regulars amb nuclis regulars, rodons o ovalats (5).

En quant a l'epidemiologia, el càncer de mama és el de més incidència entre les dones. Els principals grups de risc són les dones de més de 50 anys i les que tenen familiars de primer grau afectades pel càncer de mama (6). Hi ha una possibilitat inferior de desenvolupar càncer de mama en les dones amb els ovaris no funcionals, que presenten una menopausa primerenca o mai han rebut la combinació d'estrògens/progesterona com a forma de

tractament contra els efectes de la menopausa, en comparació amb les dones amb antecedents menstruals normals. La relació entre l'edat en què es manifesta el càncer i la incidència, indica dos components: un increment lineal directe de la incidència amb l'edat i una disminució que comença a partir de la menopausa. Un factor substancial del risc és la vida menstrual activa, en particular, el lapse anterior al primer embaràs a terme es retarda. El risc augmenta en dones en les que la menarquia va ser primerenca, que van tenir un primer embaràs a terme tardà o en les que van tenir menopausa tardana. Aquests tres factors expliquen entre el 70 i 80% de la variació en la freqüència de càncer mamari en diferents països. També, la durada de la lactància es relaciona amb una disminució substancial del risc, independentment de la paritat o de l'edat en què es va produir el primer embaràs de terme (4).

La incidència de càncer, incloent el càncer de mama, ha experimentat durant els últims anys -i previsiblement, continuarà experimentant un continu creixement que pot explicar-se per diversos factors a més de l'augment poblacional. Entre ells destaquen l'avanç de les tècniques de detecció primerenca dels diferents tumors i l'augment de l'esperança de vida. En quant als factors de risc modificables, cal destacar el consum de tabac o tendència a viure en llocs amb una contaminació elevada entre d'altres exposats més endavant (7). L'activitat física està inversament associada i el comportament sedentari s'associa positivament (i de forma independent) amb un augment del risc de més de deu tipus de càncer, inclòs el càncer colorectal (i adenomes avançats), el càncer d'endometri i el càncer de mama. El factor de risc dietètic més consistent per al càncer de mama tant pre-maligne com invasiu és l'alcohol, ja sigui consumit durant la vida adulta o tardana, fins i tot a nivells baixos. L'obesitat és un factor contributiu clau associat al risc de càncer i la mortalitat, inclòs en associacions de resposta a dosi en càncer d'endometri i de mama després de la menopausa (8).

Dades sobre el càncer de mama a Espanya

Centrant-nos ja en les dades epidemiològiques espanyoles i segons les últimes dades recollides pel Sistema Europeu d'Informació del Càncer (ECIS, per les sigles en anglès), es van diagnosticar un total de 32.825 nous casos de càncer de mama a Espanya al 2018. Així doncs es confirma com el més freqüent entre les dones al nostre país per davant del càncer colorectal, d'úter, de pulmó i d'ovari. A més a més, a Espanya, aproximadament el 30% dels càncers diagnosticats en dones s'originen a la mama. Pel que fa a la taxa d'incidència, s'estimen 125,8

casos per cada 100.000 habitants per any. La probabilitat estimada de desenvolupar càncer de mama en les dones és d'1 de cada 8 al llarg de la seva vida. Aquest tipus de tumor sol aparèixer entre els 35 i els 80 anys, encara que la franja dels 45-65 és la de major incidència, a l'ésser el moment en què es produeixen els canvis hormonals en els períodes de peri i post menopausa. La corba d'incidència augmenta a mesura que la dona envelleix fins arribar als 65 anys.

Cal assenyalar que un 30% d'aquelles pacients que van rebre un diagnòstic primerenc patirà una recaiguda amb metàstasi. Segons l'informe de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM) sobre les xifres de càncer del 2019, el tumor de mama continua sent la primera causa de mort per càncer entre les dones a Espanya amb gairebé 6.500 morts cada any. La taxa de mortalitat per cada 100.000 habitants al nostre país és de 22,7 per any.

Tot i que el càncer segueix sent una de les principals causes de mortalitat (26,7% de les defuncions el 2017) per darrere de les malalties de sistema circulatori (28,8%) per a tots dos sexes i la primera per a les dones, la supervivència de les pacients amb càncer de mama ha experimentat un fort ascens durant els últims anys. Una tendència que reflecteix l'avanç, gràcies a la investigació de nous tractaments disponibles per a les pacients (7).

Pronòstic

En quant al pronòstic, l'estat dels ganglis limfàtics axil·lars és un dels factors pronòstics més influents en pacients amb càncer de mama invasiu. La biòpsia axil·lar del gangli sentinella (BGS) és un estàndard terapèutic per a pacients amb càncer de mama en fase inicial, que permet substituir la dissecció ganglionar axil·lar tradicional quan la BGS és negativa (9).

La tècnica de la BGS va ser introduïda com una alternativa a la dissecció del nòdul limfàtic axil·lar fa dècades, amb una capacitat de determinar l'estadi de forma similar (10). La BGS per al càncer de mama ha revolucionat la cura d'aquest. Ha estalviat a infinitat de dones la morbiditat associada a la dissecció axil·lar. L'Aliança per a assaigs clínics d'oncologia americana (ACOSOG) va dur a terme un estudi crític l'any 2010, que va demostrar un excel·lent control regional de la possible metàstasi axil·lar. A més a més va demostrar que no hi havia diferències en la supervivència en pacients amb càncer de mama en fase inicial tractats amb BGS en comparació amb d'altres tractats amb dissecció axil·lar (11). L'estudi va aleatoritzar les pacients amb càncer de mama en fase inicial (lesions T1 i T2) per ser objecte de la tècnica de la BGS o bé de la dissecció axil·lar completa. Totes les malaltes van rebre quimioteràpia adjuvant. Tot i que aquest anàlisi presenta limitacions, els seus resultats han trobat una àmplia acceptació i la dissecció axil·lar ja no és una opció en molts dels casos on el gangli sentinella és positiu (12). Les publicacions de seguiment han indicat que, efectivament, la supervivència global de deu anys no es veu afectada per optar per la biòpsia de ganglis sentinella respecte a la dissecció de ganglis limfàtics axil·lars (13).

En quant a les complicacions d'aquest procés, la BGS és un procediment que comporta menys morbiditat que la dissecció axil·lar formal. Els riscos de la BGS són l'hemorràgia, la infecció, lesions nervioses, el limfedema i la necessitat d'una cirurgia addicional en cas d'afectació nodal extensiva o malaltia axil·lar recurrent. No obstant això, es considera un procediment de baix risc (14).

Els nomogrames

Els nomogrames són eines utilitzades habitualment per estimar el pronòstic en oncologia i medicina. Aquests proporcionen una probabilitat numèrica individual d'un esdeveniment clínic mitjançant la integració de diverses variables pronòstiques i determinants. Per tant, els nomogrames compleixen la necessitat per part dels professionals sanitaris de disposar de models integrats biològica i clínicament. Conseqüentment, aquests permeten avançar en la millora del pronòstic i tractament personalitzats.

Els nomogrames són una representació pictòrica d'una complexa fórmula matemàtica. Els nomogrames mèdics utilitzen variables biològiques i clíniques per representar gràficament un model de pronòstic estadístic que genera una probabilitat d'esdeveniment clínic. En el cas del càncer de mama aquestes variables són el grau de tumor i l'edat de la pacient. Així podríem establir la possibilitat de la recurrència del càncer o la mort per a una malalta en concret a partir d'altres nomogrames, o la probabilitat de gangli sentinella positiu en la nostra proposta. Hi ha dues maneres principals d'utilitzar els nomogrames. El primer és mostrar pictòricament amb una llista per separat cada variable que, al seu torn, assigna un nombre de punts segons la magnitud determinada. A continuació, la puntuació acumulada o suma dels punts per a totes les variables s'ajusta a una escala de resultat (percentatge). Alternativament, la fórmula està continguda en un ordinador o calculadora basada en telèfons intel·ligents, on s'introdueixen variables específiques i es calcula la probabilitat d'un esdeveniment. Aquest és el cas, per exemple, del nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) per al càncer de mama que prediu si hi ha metàstasi del nòdul limfàtic (9).

Els nomogrames preoperatoris que estimen el risc de marges quirúrgics positius i les metàstasis ganglionars ajuden a les metgesses a identificar les pacients que obtindran un major benefici d'una cirurgia més extensa (15). El nomograma que proposem té com objectiu, entre d'altres, poder evitar l'estudi intraoperatori de la biòpsia del gangli sentinella a determinades pacients i reservar-lo només per les dones amb més probabilitat de metàstasi axil·lar. En aquest sentit, el nostre model aportarà la probabilitat de que la pacient, segons les característiques que ella i el seu tumor presentin, com exposarem més endavant, tingui el gangli sentinella positiu o negatiu. És a dir, la probabilitat de que la pacient presenti disseminació de cèl·lules tumorals al sistema limfàtic.

Tot i que els nomogrames representen un avenç important en el desenvolupament d'eines de pronòstic, la seva aplicació clínica adequada requereix una comprensió completa de la

pregunta específica del nomograma, la població d'estudi, el mètode de construcció i el resultat, per avaluar clarament la seva aplicabilitat a un escenari clínic d'una pacient. Així doncs, cada nomograma és vàlid per un grup específic de treball, ja que no sempre s'actua de la mateixa forma en hospitals diferents. A més, la capacitat d'interpretar el rendiment del nomograma i avaluar les limitacions específiques és essencial per aconsellar adequadament a les pacients sobre el significat, la precisió i els supòsits incrustats en les estimacions del risc del nomograma.

Check list

Abans de començar la construcció del nomograma, és recomanable respondre la següent llista de control o *check list* (15). Aquest avalua la construcció, el rendiment i l'aplicació del nomograma:

Construcció

1. La pregunta es contesta amb el nomograma?
Sí, la pregunta és: La pacient amb càncer de mama i les característiques següents, quina probabilitat té del gangli sentinella positiu en l'estudi intraoperatori?
2. La cohort derivada és representativa de la població general de pacients?
Poc, degut a que la n és baixa. Hi ha estudis amb més de 9.000 pacients.
3. Estan incloses totes les covariants rellevants?
Sí, aquelles que tenen més a veure amb la probabilitat de la metàstasi ganglionar localitzada o per contigüitat.
4. Has escollit el test estadístic apropiat?
Sí, degut a que és el mètode emprat en estudis més importants.

Rendiment

1. Està el nomograma validat interna i externament?
Sí. Externament aplicant la regressió logística construïda en base a les dades del 2018 sobre les del 2019. Internament amb validació creuada sobre les dades del 2018. Els resultats d'aquestes validacions s'expliquen més endavant, en l'apartat corresponent.
2. Cada quan el nomograma discrimina pacients amb aquests esdeveniments (àrea sota la corba o índex de covariància)?

3. Com de precises són les estimacions del nomograma i quins són els intervals de confiança de la predicció de probabilitat del pacient (parcel·la de calibració o *calibration plot*)?

Aquestes 2 últimes preguntes estan respostes en l'apartat de resultats.

Aplicació

1. Han canviat els resultats des que el nomograma va ser creat?
No podem respondre a aquesta pregunta degut a que aquest nomograma no s'ha utilitzat en la pràctica clínica.
2. S'utilitza el nomograma al diagnòstic inicial?
Sí, degut a que en la majoria de les pacients amb càncer de mama es planteja l'opció de cirurgia curativa, sempre i quan no hi hagin metàstasis a distància o l'estadi sigui tant alt que s'opti per un tractament pal·liatiu.
3. Les decisions basades amb el nomograma han mostrat un impacte en les decisions clíniques positiu o negatiu prospectivament? Hi ha corbes d'anàlisi de decisions que podeu utilitzar per avaluar la utilitat clínica?
Encara no s'ha provat. No.
4. La pregunta formulada per algun pacient en concret està millor resposta per un assaig clínic?
Sí, degut a que els assajos clínics disposen de un número de pacients i, conseqüentment, de dades més gran.

Validació

En quant a la validació del nomograma, aquesta es defineix com el procés de testar el model a poblacions diferents per obtenir estimacions no esbiaixades del rendiment del model i jutjar la seva aplicabilitat en aquestes poblacions. La validació externa, preferiblement en diversos conjunts de dades diferents, és el *gold standard* i s'ha d'obtenir sempre que sigui possible. Desafortunadament, la majoria dels nomogrames solen informar dels resultats només amb validació interna. La validació creuada i el *bootstrapping* són exemples de validació interna en què el model s'aplica iterativament a conjunts de mostres seleccionats aleatòriament de la cohort original. En el nostre model hem fet primer validació externa aplicant el nomograma creat a partir de les dades del 2018 a les dades del 2019 i més endavant validació interna.

D'altra banda, alhora d'interpretar el rendiment del nomograma, l'acceptabilitat d'aquest depèn dels clínics i les pacients que compararan el rendiment d'eines de predicció competitives disponibles per a una malaltia determinada, amb el rendiment (discriminació, calibratge i utilitat clínica) del nomograma en qüestió. La validació mostra qualsevol diferència important en el rendiment, oferint l'oportunitat per tal de millorar el model, tot examinant el procés de selecció i les diferències entre els conjunts de dades de desenvolupament i validació.

Per a tenir una idea clara del rendiment, passarem a explicar les tres característiques principals:

- Discriminació: Habilitat de discriminar les pacients que tindran l'experiència o esdeveniment dels que no. Mesurat per l'índex de concordança, és l'àrea sota la corba d'una corba d'operació del receptor, que plasma la sensibilitat davant l'especificitat del nomograma. És important destacar que l'àrea sota la corba és constant davant pacients individuals quan s'aplica a la mateixa cohort, però difereix quan canvia la cohort.

- Calibratge: El calibratge avalua la proximitat del risc estimat del nomograma al risc observat, mostrat per una parcel·la de calibratge. Hi ha tres característiques importants d'aquesta parcel·la de calibratge: el calibratge varia segons les probabilitats calculades dins al nomograma, doncs hi hauran intervals de probabilitat amb rellevància i sense (1), les probabilitats de predicció es caracteritzen per intervals de confiança, que afegeixen un grau addicional d'incertesa (2) i, de la mateixa forma que la discriminació, el calibratge dependrà de la cohort (3).

- Utilitat clínica: Vickers i Elkin han introduït corbes d'anàlisi de decisions que estimen la utilitat clínica dels models de predicció basats en el llinar de probabilitat. Les corbes contrasten les conseqüències d'una intervenció basada en un resultat fals positiu amb les d'una no intervenció d'un resultat fals negatiu (16).

Limitacions del nomograma

Els nomogrames poden dependre molt dels mètodes de mesura covariada. Stephan i col·laboradors van trobar una variabilitat significativa en tres nomogrames que estimaven el risc de càncer de pròstata, que es basava en mesures de l'antigen específic de la pròstata (PSA) mitjançant cinc assajos comercials diferents per a mesurar el PSA. Per això, en el nostre treball, és important descriure de quina manera va ser obtinguda i processada la mostra del gangli sentinella: en aquelles pacients que no han rebut quimioteràpia s'aplica el mètode OSNA i en aquelles pacients que sí, s'aplica la immunohistoquímica. No s'aplica l'OSNA en les pacients que han rebut quimioteràpia perquè no és una pràctica que estigui estandarditzada en la medicina actual. Segons la forma en què es va fer, ens permetrà comparar aquest nomograma amb d'altres que han utilitzat mètodes similars de concloure si el gangli sentinella era positiu o negatiu.

És important recalcar que més covariables no impliquen una precisió més gran. Només s'introdueix un potencial major d'errors en un nomograma, derivat de la variabilitat en la mesura de les covariables, el resultat primari i altres covariables, tot augmentant la imprecisió del nomograma. És per aquest motiu que limitem el nostre nombre de covariables a 3 (subtipus molecular, edat de la pacient i mida tumoral).

Materials i mètodes

El primer pas per a començar el nomograma és seleccionar la cohort de pacients, és a dir, de totes les dades que disposem, quines manipularem (tipus de pacients i variables). Per a no perdre moltes dades, quan tinguem una pacient a la que li falten valors d'una variable, li assignarem els valors mitjans d'aquella variable.

Per a analitzar totes aquestes dades hem utilitzat la versió 3.5.2 del *software* d'estadística R.

La base de dades ha de ser representativa de la població general amb la malaltia i la seva definició transparent perquè els lectors, els professionals sanitaris, puguin avaluar la aplicabilitat envers els seus pacients. D'aquesta manera, en aquest estudi retrospectiu, hem exclòs totes les pacients que no se les havia tractat amb la tècnica del gangli sentinella (doncs no tenia sentit incloure-les si el que volem és estimar la probabilitat de gangli sentinella) i ens hem quedat amb 220 de les 230 pacients inicials, 115 de les quals formaven part de les dades del 2018 i les altres 115 de dades del 2019. A demés d'això, també hem exclòs d'aquesta base de dades els pacients N1, degut a que tots ells ja han passat per un estudi intraoperatori i no tindria sentit incloure'ls.

La pràctica de la tècnica del gangli sentinella realitzada al Joan XXIII és exactament aquesta: S'injecten de forma intratumoral 24 hores abans de la cirurgia el radiotracador 111 MB de albúmina nanocoloïdal de 99 mTc (Nanocoll ©, GE Health-Bio-Sciences). A les 2 hores, es duu a terme una limfoscintigrafia, adquirint imatges planars de 300 s, en projeccions anteriors i obliqües anteriors, seguit per SPECT / CT en casos de drenatge extraaxil·lar. Si no hi ha drenatge axil·lar, una injecció subdèrmica de 40MBq 99mTc-nanocoloide es reinjecta sota la gamma-càmera al voltant de la ubicació del tumor i les noves imatges es van adquirir 30 min p.i. Al quiròfan s'identifica l'activitat dels ganglis limfàtics amb una sonda de detecció gamma Neo2000® (Neoprobe Corporation, Dublín, OH, EUA), aïllant com a sentinelles a tots aquells amb activitat superior al 10% del pic d'activitat. Per a la seva anàlisi, el gangli sentinella es fixa en formalina i s'incrusta en parafina per realitzar seccions en sèrie. Es tenyeixen les làmines parelles amb hematoxilina-eosina i les rodanxes senars amb immunohistoquímica per a citocines.

Hem decidit utilitzar la regressió logística per la construcció del nomograma i, per això mateix, hem hagut d'assignar valors numèrics a variables categòriques. L'assignació d'aquests valors numèrics s'ha basat en el nostre criteri mèdic. Com a conveni, hem relacionat categories de risc de biòpsia de gangli sentinella positiu més alt amb valors numèrics més grans. En el

següent apartat està tot explicat d'una forma més àmplia. Cal esmentar que aquesta valoració s'ha fet només amb les dades del 2018 ja que les dades del 2019 només les hem utilitzat per a la validació externa.

Puntuació de les variables categòriques

La puntuació d'aquestes no suposarà cap canvi en els resultats de l'estudi i, per tant, no és transcendent. Tot i així la puntuació és necessària perquè el programa informàtic funcioni i es creï el nomograma.

Per utilitzar l'edat com a variable, hem establert l'edat que tenia la pacient quan va ser operada restant la data de naixement a la data de la primera cirurgia. L'edat de la pacient ha sigut exactament el número que hem indicat al programa perquè es tracta d'una variable quantitativa. És a dir, si una pacient tenia 53 anys, el valor de la variable edat ha sigut de 53.

En quant a la mida tumoral, hem assignat una puntuació més elevada quant major era la mida tumoral com bé s'indica en la següent taula. La taula de la dreta representa com hem puntuat els diferents subtipus moleculars. La justificació de perquè ho hem fet d'aquesta manera està en els pròxims dos paràgrafs.

Mida tumoral	Puntuació assignada	Subtipus mol·lecular	Puntuació assignada
Tís	0.5	Luminal A	0
T1	1	Luminal B	1
T2	2	HER-2	2
T3	3	Triple negatiu	3
T4b	4		
T4c	5		

El fet de que haguem assignat major risc a major mida tumoral es deu a que hem trobat bibliografia que recolza que a major mida tumoral, major és el risc de tenir metàstasi del nòdul limfàtic. No obstant, aquest estudi només es basava en tumors de mama T1 (17). Un altre estudi corrobora que una major mida tumoral comporta un major risc de metàstasi del nòdul limfàtic (18).

Sobre els subtipus moleculars, està assignat amb aquest ordre ja que se sap que el subtipus luminal A és el de millor pronòstic i el subtipus triple negatiu el de pitjor pronòstic (19). D'altra banda, està àmpliament reconegut que una sobreexpressió de HER2 (HER2+) es un factor de mal pronòstic en els tumors petits (20).

Com ampliació hem optat per buscar més variables que poguessin ser significatives. Les que vam analitzar han estat: Puntuació Bi-RADS de la mamografia, tipus de càncer en la biòpsia d'agulla gruixuda, focalitat tumoral, grau histològic, resultat Ki-67 i resultat P53. Hem valorat la importància d'aquestes variables amb les dades de 2018, però cap d'elles ha resultat ser estadísticament significativa.

Resultats

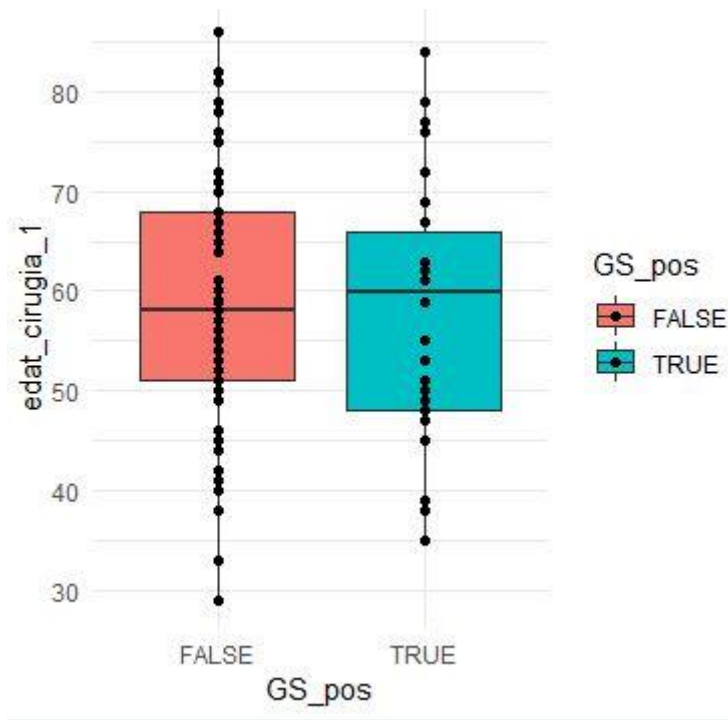
Un cop vam acabar el procés d'assignació d'una xifra a cada component de les variables, vam passar a relacionar aquestes amb el risc de metàstasi limfàtica, com hem representat en les següents taules.

Interval Edat	Número total	Número BGS +	% de BGS +
29-47	23	6	26,1
47-53	23	7	30,4
53-61	23	4	17,4
61-72	23	8	34,8
72-93	23	5	21,7

Edat de la pacient a la primera cirurgia

Com es pot observar en aquesta taula, les pacients que van tenir més metàstasi al gangli limfàtic van ser aquelles que tenien entre 61 i 72 anys (34,8%), seguit d'aquelles que tenien entre 47-53 anys (30,4%).

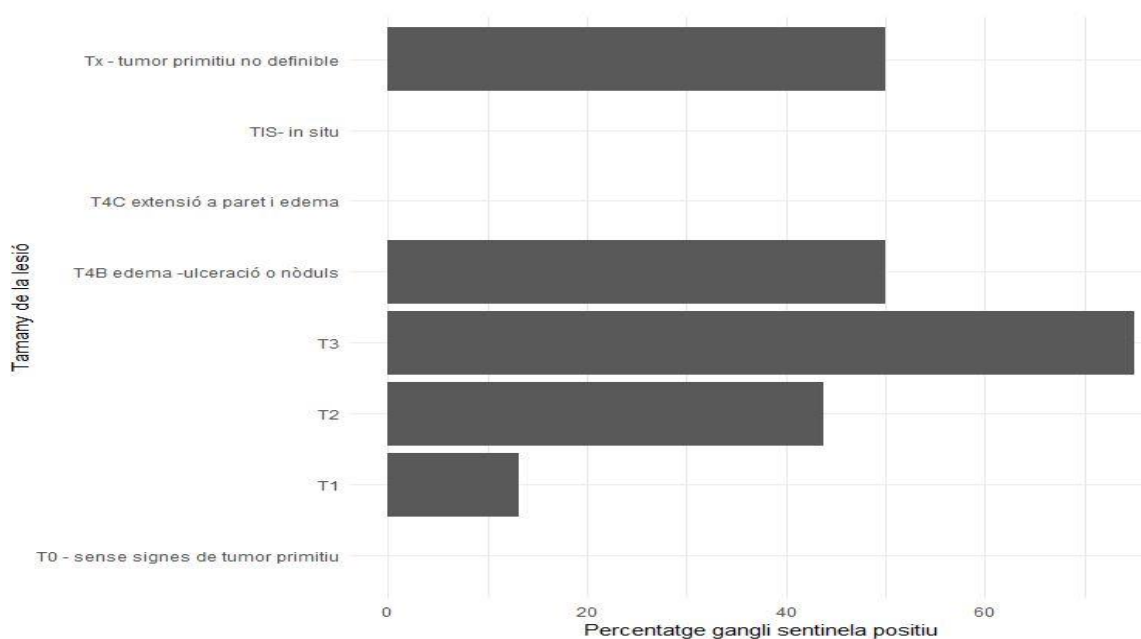
Diagrama de caixa de l'edat de les pacients a la primera cirurgia



D'altra banda, fixant-nos amb les caixes del *box plot* podem observar que les BGS + són de menor edat que les BGS -. Aquesta observació suggereix que tenir més edat és un factor que disminueix el risc de tenir les BGS +.

Mida tumoral preoperatòria

	Número total	Número de BGS +	% de BGS +
Tis	3	0	0
T1	62	8	12,9
T2	33	14	42,4
T3	8	6	75
T4B	2	1	50
T4C	1	0	0
Tx	2	1	50



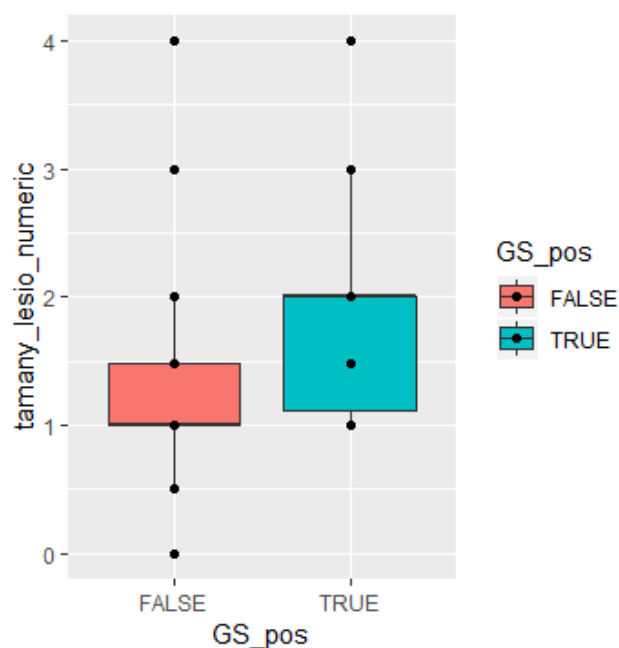
En quant a la mida tumoral, el major risc de metàstasi l'ha tingut T3, ja que 6 de les 8 pacients en aquest estadi han tingut la biòpsia del gangli sentinella positiva (75%). Tot i això, no és del tot conclouent degut a que hi ha hagut molts pocs casos de T4 i, per tant, es pot pensar que no és representatiu. D'altra banda, T1 representa un risc baix i és un resultat fiable perquè hi ha més massa estadística.

Subtipus molecular del tumor

	Número total	Número de BGS +	% BGS +
Luminal A	44	12	27,3
Luminal B	33	7	21,2
HER-2	15	7	46,7
Triple negatiu	19	4	21,1

Les dades evidencien que el tipus molecular que major risc té de metàstasi al gangli sentinella és HER-2 (46,7%), seguit del tipus Luminal A (29,3%). Luminal B i triple negatiu presenten pràcticament el mateix risc (21%). Aquest fet no concorda exactament amb les publicacions anteriors que ens han suggerit l'assignació categòrica d'aquesta variable.

Aquests resultats també els hem representat gràficament mitjançant un diagrama de caixa o *box plot*:



Construcció del nomograma

Per a desenvolupar el model, vam aplicar la fórmula de la regressió logística a les dades del 2018 i vàrem validar el model amb les dades del 2019. Amb aquest model, les variables que van ser significatives per a la predicció de la positivitat de la BGS va ser la mida del tumor i el perfil molecular, tal com es mostra en la següent taula.

	Error estàndard	Valor z	P valor
Perfil molecular	0.36	-2.19	0.02*
Mida lesió	0.57	3.07	0.002*
Edat	0.02	-1.35	0.17

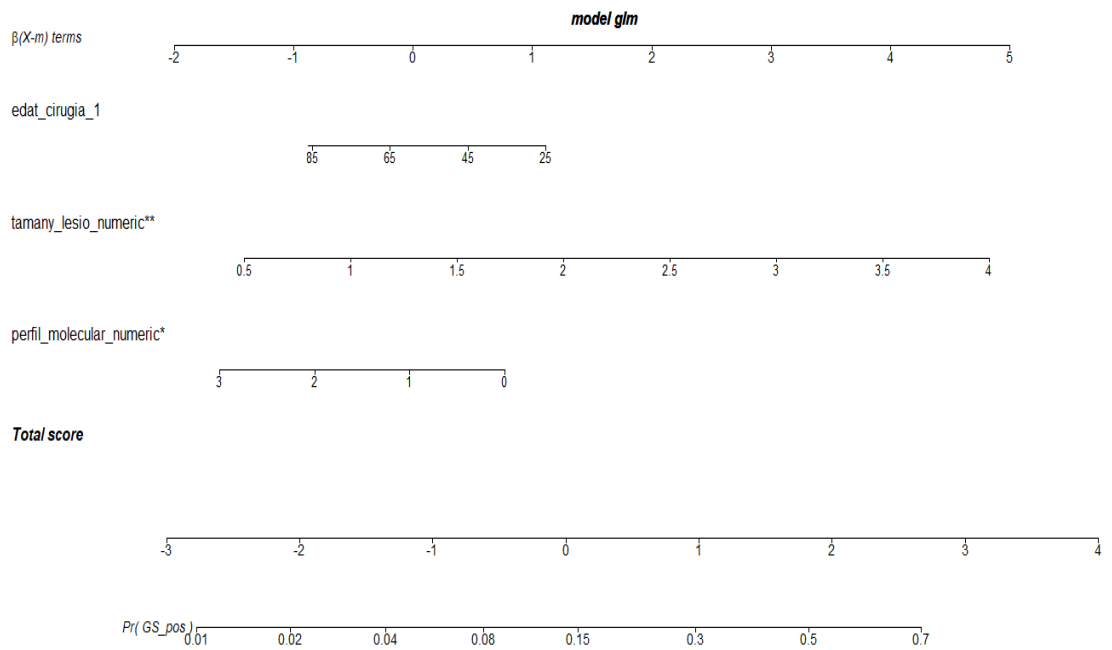
En termes generals, el valor de l'àrea de la corba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) representa la probabilitat que un subjecte malalt triat a l'atzar sigui diagnosticat respecte un subjecte no malalt triat a l'atzar. A més, aquesta probabilitat és la mateixa que s'estima mitjançant l'estadística de Wilcoxon no paramètrica. La ROC obtinguda aplicant el model a les dades del 2018 és igual a 0.74. No obstant, aquest resultat és esbiaixat degut a que estem utilitzant les mateixes dades per crear el model que per a validar-lo.

Per això mateix, el següent pas que vam portar a terme va ser la validació creuada amb les dades del 2018. La mitjana de les ROCs en aquest cas va ser de 0.79 i la desviació estàndard va ser de 0.16. Així doncs, l'interval de la ROC va ser (0.63-0.95).

Com a validació externa, hem fet servir les dades de 2019. Aplicant el model en aquestes dades, el ROC és igual a 0.656, i per tant observem una caiguda respecte a la validació interna.

Un cop calculada la regressió logística vam demanar a R que ens construís el nomograma. Aquest, lògicament, va mostrar que la variable que més importava en quant a la probabilitat de que la biòpsia del gangli sentinella fos positiva era la mida de la lesió. Tot i així, les altres dues variables també influeixen en el resultat final.

Gràficament, l'hem representat de la següent forma:



Com podem observar en el nomograma, l'edat és poc significativa, però no irrellevant, ja que com més llarga sigui la línia de la variable, major serà la seva significació en el nomograma.

Discussió

En primer lloc, aquest treball permet aprofundir en la comprensió del càncer de mama i, específicament, en l'aplicació d'un nou nomograma amb el propòsit que pogués servir a prendre algunes decisions quirúrgiques. El fet de construir-lo, m'ha fet adonar de la complexitat que tot això suposa. En primera instància un ha d'estar molt preparat per a manejar el programa R, doncs no és un programa fàcil d'utilitzar. En segon terme cal comptar amb dades ben obtingudes i, a ser possible, nombroses.

La revisió bibliogràfica sobre el càncer de mama i els estudis sobre els diferents nomogrames, que intenten millorar els anteriors i comparar-los, reflecteixen la importància i l'actualitat del tema així com les millors eines estadístiques per a tractar-lo. Hi ha moltes variables que es poden tenir en compte i això dificulta el procés.

En quant al nostre nomograma, una de les principals limitacions que he tingut, com ja he dit anteriorment, és el número de dades. Això es deu a que, mentre que estudis molt importants sobre aquest tema podien arribar a tenir més de 90.000, en el nostre cas s'ha tractat de 230 pacients. No només això, sinó que hem utilitzat una mica menys de la meitat per a la construcció del nomograma, ja que, fent cas a la informació revisada dels nomogrames (un dels principals problemes que tenen aquests és que en alguns casos només es realitza validació interna, fet que suposa un biaix), i hem utilitzat les dades del 2019 (també menys de la meitat dels casos inicials) per a fer validació externa. D'aquesta manera, en aquest punt, podem concloure que el fet de prendre la decisió de fer un estudi intraoperatori del gangli sentinella, a demés de l'estudi posterior que sempre es realitzarà, segons el context clínic i quirúrgic, no és fàcil de prendre.

Revisió d'estudis anteriors

- *Doctor, What Are My Chances of Having a Positive Sentinel Node? A Validated Nomogram for Risk Estimation* (9).

Per a respondre aquesta pregunta amb precisió, els autors d'aquest article van crear un nomograma que posteriorment va ser validat, revisat i aprovat pel *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* d'EEUU (MSKCC; New York, NY). Es van crear dos grups: el grup de modelatge i el grup de validació. El primer consistia en 4.608 procediments de BGS en càncers de mama

dels quals, aplicant els criteris d'inclusió, van acabar sent 3.786. De la mateixa manera, el segon va acabar en 1.545 processos.

En quant els resultats, no hi va haver cap diferència en la freqüència de metàstasi en la BGS entre els tipus de tumor ductal i lobular. La precisió global de predicció dels models aplicats a la població de validació, mesurada per la ROC (*Receptor Operating Characteristics*) va ser de 0,754 per a tots dos nomogrames (una versió del nomograma està feta per ser utilitzada quan es disposa de l'estat dels receptors d'estrògen i progesterona i l'altre quan no es disposa d'aquesta informació). El *bootstrapping* va demostrar índexs de concordança de 0,753. A més a més les freqüències de metàstasi de GS en els tumors positius pel receptors d'estrògens i/o progesterona van ser més altes que les dels tumors negatius per aquests receptors.

En referència a la discussió sobre els resultats d'aquest estudi, s'ha trobat que altres treballs (21) han observat que hi ha un augment en el percentatge de positivitat de la BGS degut a la millora en les tècniques de detecció, tot i que la rellevància clínica d'aquestes micrometàstasis són objecte de controvèrsia. No obstant això, dades d'estudis amb més pacients (22) amb períodes llargs de seguiment suggereixen que aquestes micrometàstasis disminueixen lleugerament la supervivència de la malalta. Per això mateix, és important detectar-les.

En definitiva, aquesta aplicació podria ajudar als metges a seleccionar amb precisió aquelles pacients amb un risc molt baix per a una afectació de GS que poguessin estalviar una BGS. De forma alternativa, podria propiciar que el metge reconsiderés una decisió inicial de donar d'alta una pacient amb una BGS negativa en cas que es detectés un risc superior al previst.

- *Risk Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis and Validation Study of the MSKCC Nomogram in Breast Cancer Patients* (23):

Aquest article analitza dades de manera retrospectiva, tot creant un model amb el que més endavant avalua el valor del nomograma del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). L'estudi, així com molts d'altres (9), ha trobat que l'edat, la mida tumoral, la invasió linfovascular i el grau histològic són factors de risc independents entre sí en quant a la probabilitat de que el gangli sentinella sigui positiu gràcies a l'anàlisi multivariant.

És important tenir en compte que, a més de la despesa de recursos mèdics i temps per part del sistema de salut, també hi ha una sèrie d'efectes secundaris que s'evitarien si s'estalviessin les biòpsies del gangli sentinella innecessàries: dèficit d'abducció a nivell de l'espatlla, diferències en el volum del braç i parestèsies principalment. Amb les dades d'aquesta investigació en

relació amb la hipòtesi d'aquest treball, a l'Hospital Joan XXIII, es podrien fer quatre cirurgies de càncer de mama enlloc de tres en un matí, com he comentat anteriorment a la introducció.

Amb l'aplicació d'aquest nou nomograma, pacients amb un valor predictiu menor del 16% no tenia metàstasi al gangli sentinella. Quan el valor predictiu equivalia al 16%, la taxa positiva de gangli sentinella va ser només del 5,9%. Les pacients amb valors predictius superiors al 70% tenien una freqüència de metàstasi ganglionària sentinella del 96,2% i els cirurgians, coordinadament amb els patòlegs, podrien optar per realitzar una prova del gangli sentinella directament de manera diferida (sense haver de fer una prova de gangli sentinella intraoperatòria també). Conseqüentment, els autors consideren que un risc d'afectació dels ganglis sentinella menor del 16% o major del 70% són els valors de tall acceptables per seleccionar candidates que podrien evitar la biòpsia del gangli sentinella amb el nomograma MSKCC. És a dir, un 12,8% de les pacients podrien beneficiar-se del nou nomograma, perquè tenen un valor predictiu inferior al 16% o superior al 70%. En valors absoluts, aquest 12,8% corresponia a 157 pacients de 1227 que van provar el nomograma.

Per estimar la precisió del nomograma de MSKCC al conjunt de dades de l'estudi, es va dibuixar una línia de tendència segons el valor real de la metàstasi del gangli sentinella i el valor predictiu. Les dues corbes tenien la mateixa tendència i no tenien cap desviació evident.

Per a concloure, aquest estudi evidencia que el nomograma del MSKCC té marge de millora i que les dades han suggerit que el seu nomograma és millor. No obstant això, aquestes noves aportacions no asseguren que pugui ser una alternativa a la biòpsia del gangli sentinella. Les pacients que es podrien beneficiar més d'aquest nomograma serien aquelles amb poc o molt risc de positivitat del gangli sentinella. També s'indica que s'hauria de portar a terme un estudi de validació prospectiu amb el nomograma del MSKCC degut a que tots els realitzats han sigut retrospectius.

- *A Nomogram Predicting Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (17):*

En la literatura mèdica, està establert que les pacients amb càncer de mama en fase inicial amb metàstasi dels ganglis limfàtics tenen fenotips biològics més agressius. L'article que comentem té com a objectiu construir un nomograma per predir la metàstasi de ganglis limfàtics en pacients amb càncer de mama T1. Les pacients diagnosticades abans del 2010 van ser excloses perquè encara es desconeixia el marcador HER2 d'aquests tumors.

Aquest grup d'investigadors va recuperar les dades de 91.364 pacients amb càncer de mama en fase T1 invasius registrats a la base de dades SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results program*) des de l'1 de gener de 2010 fins al 31 de desembre de 2014. A partir d'aquestes, es van analitzar les característiques clinicopatològiques que s'associen a l'estat dels ganglis limfàtics i es van trobar variables estadísticament significatives ordenades de major a menor impacte: edat al diagnòstic, raça, lloc del tumor primari, grau del tumor, estadi T i subtipus del tumor. A més d'això, van crear un nou nomograma.

Els resultats han destacat que també és important la localització tumoral per predir la probabilitat de gangli sentinella. Per exemple, van trobar que tumors amb majors graus histològics en la part externa de la mama era un predictor independent de metàstasis del gangli limfàtic.

Aquest nomograma té una avantatge respecte els anteriors, doncs és el primer en predir qualsevol nòdul limfàtic, tot incloent ganglis mamaris interns i ganglis limfàtics infraclaviculars. D'altra banda, la seva limitació és que no es pot utilitzar el factor de presència d'invasió vascular o limfàtica, que en algunes investigacions centrals s'ha demostrat que són factors significatius per a la predicció de metàstasis al gangli limfàtic (24). Una altra limitació que va té aquest nomograma és que no hi ha hagut validació del nomograma en pacients amb biòpsia del GS.

En conclusió, la combinació d'aquest nomograma amb la biòpsia del GS pot donar informació comprensiva del estat del gangli limfàtic després de que es realitzi l'estudi patològic.

- *The Molecular Subtype Classification Is a Determinant of Sentinel Node Positivity in Early Breast Carcinoma* (1):

L'objectiu del treball de Reyat i col·laboradors era desxifrar la relació existent entre la classificació del subtipus molecular i la probabilitat de BGS positiva. El subtipus molecular es defineix amb una combinació de l'estat de receptor d'estrogen (ER) i HER2 avaluat per immunohistoquímica.

El conjunt de dades afectava a un total de 2.654 pacients amb càncer de mama en fase inicial. Van seleccionar pacients tractades inicialment amb cirurgia conservadora de mama i que se'ls hi va realitzar posteriorment la BGS. Les pacients que van rebre un tractament neoadjuvant (quimioteràpia, hormonoteràpia o radioteràpia) o amb recidiva local-regional van ser sistemàticament exclosos de l'estudi.

Van confeccionar i validar un model de regressió logística multivariant. Gràcies a aquest model van poder construir un altre nomograma. Amb els resultats van hipotetitzar que el procés de metàstasi del gangli limfàtic axil·lar està principalment relacionat amb propietats biològiques intrínseques en el subgrup de càncer de mama HER2- i ER-, mentre que els esdeveniments imprevisibles o estocàstics, la mida del tumor, la taxa de creixement i la invasió limfo-vascular són els principals determinants en tumors amb ER+ o subgrups HER2+ de càncer.

En resum, Reyat i col·laboradors van trobar que la interacció covariada entre els estats ER i HER2 era un predictor més fort (p : 0,0031) de la BGS positiva que l'estat ER per sí mateix (p : 0,016).

Per a tancar aquest apartat, m'agradaria afegir que aquests articles publicats han analitzat moltes dades: s'han estudiat moltes pacients (la n d'aquests estudis és molt gran) i d'aquestes s'han tingut en compte moltes variables. Per tant, tenen més potència estadística que el nostre treball, el que augmenta la probabilitat de que aquests nomogrames s'ajustin més a la realitat i tinguin una precisió més gran.

No obstant, dins d'aquests estudis analitzats, el més important i respectat per la comunitat científica és l'anomenat: *Doctor, What Are My Chances of Having a Positive Sentinel Node?* (9)... perquè s'ha convertit amb el nomograma de referencia, que serveix de punt de partida o comparació amb els altres que hem vist. És obert a qualsevol persona que tingui internet, doncs està penjat a la pàgina del MSKCC. Aquest nomograma té en compte moltes variables: edat, mida tumoral, si es tracta d'un tipus especial, si està contingut en el quadrant proximal esquerre, si hi ha invasió linfovacular, si té multifocalitat, el tipus de tumor i grau, el estat del receptor d'estrógen i l'estat del receptor de progesterona.

Tot i així, hi han altres estudis com i que aconsellen que el seu nomograma pot ser més acurat segons les propietats del tumor que està afectant a la malalta. És a dir, *A Nomogram Predicting Lymph Node Metastasis in T1* (17)... argumenta que és millor que el Nomograma del MSKCC però només es pot aplicar en tumors petits (T1) mentre que *The Molecular Subtype Classification* (1)... indica quines variables seran les més significatives segons el tipus molecular de tumor, i per tant, les que s'haurien de tenir més en compte.

Ahora de comparar aquest estudi amb els anteriors, destaquen una gran diferència. Aquesta és que els anteriors tenen com objectiu decidir en quins casos realitzar la biòpsia del gangli sentinella mentre que aquest estudi té com objectiu discernir quan està indicat i quan no portar a terme un estudi intraoperatori del gangli sentinella. L'evidència científica adverteix

que és una estratègia arriscada no realitzar la biòpsia del gangli sentinella. D'altra banda, no s'ha realitzat mai una revisió bibliogràfica de quines conseqüències comporta no realitzar l'estudi intraoperatori ja que encara no hi han prou estudis. D'aquesta manera, en aquest treball s'ha apostat per una pràctica quirúrgica nova i els estudis futurs sobre aquesta temàtica haurien de considerar l'opció d'avaluar si aquesta tàctica d'evitar en certs casos l'estudi intraoperatori té a la llarga resultats beneficiosos. D'altra banda també caldrien estudis amb major potència estadística que creessin nomogrames més fiables alhora de decidir si realitzar l'estudi intraoperatori o no. Finalment, la conclusió és que és una opció atrevida però prometedora realitzar aquests dos tipus d'estudis perquè en un futur les pacients es beneficiïn d'operacions més curtes de temps en alguns casos i també perquè les ginecòlogues puguin realitzar més cirurgies a la llarga (el que recau, òbviament, també en un benefici de tota la societat).

Bibliografia

1. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. PLoS One. 2011;
2. Singh M, Rittenbach J V. Ductal and Lobular Proliferations: Preinvasive Breast Disease. In: Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer. 2011.
3. Maibenko DC, Dombi GW, Kau TY, Severson RK. Significance of micrometastases on the survival of women with T1 breast cancer. Cancer. 2006.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. Harrison: principios de medicina interna (18° ed). In: Harrison Principios de Medicina interna. 2012.
5. Barber MD, Thomas JSJ, Dixon JM. Breast Cancer: an Atlas of Investigation and Management. Breast. 2008;
6. FECEC. Càncer de mama [Internet]. 29/07. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://www.juntscontraelcancer.cat/cancer/el-cancer/cancer-de-mama/>
7. GIECAM. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama. Available from: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama>
8. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. The Lancet Oncology. 2017.
9. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Fey J V., Cody HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. J Clin Oncol. 2007;
10. Shoup M, Malinzak L, Weisenberger J, Al E. Predictors of axillary lymph node metastasis in T1 breast carcinoma. Am Surg. 1999;65:752–3.
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. Trans . Meet Am Surg Assoc. 2010;

12. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the Axilla. Surgical Clinics of North America. 2013.
13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., 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 - J Am Med Assoc. 2011;
14. Sevensma KE, R Lewis C. Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553184/#article-48.s1>
15. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: More than meets the eye. The Lancet Oncology. 2015.
16. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. Med Decis Mak. 2006;
17. Ya-Xin Z, Yi-Rong L, Shao X, Yi-Zhou J, Zhi-Ming S. A Nomogram Predicting Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2019;
18. Costa Neto OF, Castro RB, Oliveira CV, Feitosa TVN, Alves Júnior JJ, Cavalcante FP, et al. Predictive factors of axillary metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy. Rev Col Bras Cir. 2017;
19. Sociedad Española de Oncología Médica. Clasificación molecular del cáncer de mama. 2020; Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8>
20. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol. 2009;
21. Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Reviewing the dilemma. Cancer. 1997.
22. Tan LK, Giri D, Panageas K, Cranor M, Bevilacqua J, Hummer A, et al. Occult/micrometastases in axillary lymph nodes of breast cancer patients are significant: a retrospective study with long-term follow-up. In: Proc Am Soc Clin Oncol 21: 2002 (abstr 146). 2002.

23. Qiu PF, Liu JJ, Wang YS, Yang GR, Liu YB, Sun X, et al. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;
24. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: Analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. 2000;