

# Comparação de três modelos matemáticos para predição de metástases em linfonodos não sentinela em pacientes com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo

*Comparison of three mathematical models for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node*

Henrique Silva Bartels<sup>1</sup>, Solange Maria Torchia Carvalho<sup>2</sup>, Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório<sup>3</sup>, Vanessa Fortes Zschaber Marinho<sup>4</sup>, Fernando Augusto Soares<sup>2</sup>, Helenice Gobbi<sup>4</sup>

## Descritores

Neoplasias  
Mama  
Sentinela  
Metástase neoplásica

## Keywords

Neoplasms  
Breast  
Neoplasm metastasis  
Sentinel

## RESUMO

**Objetivo:** Foi comparar um “Nomograma Brasileiro” desenvolvido para este estudo com o “Nomograma do Memorial Sloan Kettering Cancer Center” e o *Stanford Online Calculator* na predição de metástases em linfonodos não sentinela em um mesmo grupo populacional de pacientes brasileiras com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo. **Métodos:** Foram incluídas 261 pacientes com resultado positivo na biópsia do linfonodo sentinela e submetidas ao esvaziamento axilar em dois centros brasileiros de tratamento de câncer de mama, das quais 92 (35%) apresentaram metástases em linfonodos não sentinela. O “Nomograma Brasileiro”, o “Nomograma do Memorial Sloan Kettering Cancer Center” e o *Stanford Online Calculator* foram aplicados para calcular a probabilidade de metástases em linfonodos não sentinela. A acurácia de cada modelo foi calculada pela área sob a curva ROC (AUC). **Resultados:** O “Nomograma Brasileiro”, o “Nomograma do Memorial Sloan Kettering Cancer Center” e o *Stanford Online Calculator* apresentaram valores da AUC de 0,694 (IC95% 0,629–0,760;  $p < 0,0001$ ), 0,626 (IC95% 0,555–0,697;  $p = 0,001$ ) e 0,619 (IC95% 0,548–0,689;  $p = 0,002$ ), respectivamente. **Conclusões:** Os três modelos apresentaram uma discriminação razoável na predição de metástases em linfonodos não sentinela em pacientes com câncer de mama. O “Nomograma Brasileiro” apresentou a melhor acurácia entre os modelos testados, mas precisa ser validado em populações de pacientes diferentes daquelas utilizadas em sua construção.

## ABSTRACT

**Objective:** It was to compare a “Brazilian Nomogram” developed for this study, the “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram” and the “Stanford Online Calculator” for predicting the presence of metastasis in non-sentinel lymph nodes in Brazilian patients with breast cancer and positive sentinel lymph node. **Methods:** We included 261 patients with positive sentinel lymph node biopsy

Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>MD, Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>PHD, Departamento de Patologia do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A. C. Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>MD, Departamento de Patologia do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A. C. Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>PHD, Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Helenice Gobbi – Departamento de Anatomia Patológica – Faculdade de Medicina da UFMG – Av. Alfredo Balena, 190 – CEP 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: hgobbi@medicina.ufmg.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

**Recebido em:** 08/09/2012. **Aceito em:** 03/10/2012

and submitted to complete axillary lymph node dissection in two Brazilian centers for treatment of breast cancer; 92 (35%) of these women had metastasis in non-sentinel lymph nodes. The “Brazilian Nomogram”, the “Nomogram from Memorial Sloan Kettering Cancer Center” and the “Stanford Online Calculator” were applied to calculate the probability of metastasis in non-sentinel lymph nodes. The accuracy of each model was calculated by the area under the ROC curve (AUC). **Results:** The “Brazilian Nomogram”, the “Nomogram from Memorial Sloan Kettering Cancer Center” and the “Stanford Online Calculator” showed AUC values of 0.694 (95%CI 0.629–0.760,  $p < 0.0001$ ), 0.626 (95%CI 0.555–0.697,  $p = 0.001$ ) and 0.619 (95%CI 0.548–0.689,  $p = 0.002$ ), respectively. **Conclusions:** All three models showed a reasonable discrimination in predicting metastasis in non-sentinel lymph nodes in patients with breast cancer in this study. The “Brazilian Nomogram” had the best accuracy among the models tested, but needs to be validated in population groups different from those used in its construction.

## Introdução

O acometimento de linfonodos axilares persiste como o fator prognóstico mais significativo em pacientes com carcinoma invasor da mama e é determinante na indicação ou não de tratamento adjuvante<sup>1</sup>. A abordagem cirúrgica da axila é fundamental no tratamento cirúrgico do câncer de mama, seja com finalidade terapêutica ou para o estadiamento da doença<sup>2</sup>.

Atualmente, em tumores iniciais da mama com axila clinicamente negativa, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é o procedimento de escolha e apresenta morbidade significativamente menor quando comparado à dissecação completa dos linfonodos axilares ou esvaziamento axilar (EA)<sup>1-5</sup>. Nestes casos, o EA é recomendado quando o linfonodo sentinela (LS) apresenta doença metastática.

Entretanto, sabe-se que 40 a 70% das pacientes com metástase no linfonodo sentinela que se submetem ao EA não apresentam metástases nos linfonodos não sentinela (LNS)<sup>3</sup>. Nessas pacientes, os linfonodos identificados na BLS seriam os únicos acometidos por metástases, e o EA poderia ser evitado.

Nos últimos anos, vários estudos estão sendo realizados com o intuito de determinar os fatores de risco para o acometimento metastático dos LNS. Destacam-se dois trabalhos, o nomograma desenvolvido no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)<sup>6</sup> e o *score* do *M.D. Anderson Cancer Center* (MDACC)<sup>7</sup>, pioneiros em propor modelos matemáticos de cálculo de probabilidade para estimar o risco de metástases em linfonodos não sentinela em pacientes com LS positivo, tentando identificar aquelas com baixo risco de metástases, nas quais o EA poderia ser evitado.

O nomograma do MSKCC inclui oito variáveis necessárias para a realização do cálculo: tamanho do tumor, tipo histológico, grau nuclear, número de LS positivos e negativos, invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos, método de detecção da metástase e receptor de estrogênio. Duas variáveis opcionais foram também incluídas: realização de exame de corte-congelamento e multifocalidade. A acurácia do nomograma foi avaliada prospectivamente

e retrospectivamente em seu estudo original pelo cálculo da área sob a curva ROC — do inglês *Receiver Operating Characteristic curve* ou curva de características operacionais de recepção — (AUC) com valores de 0,75 a 0,77, o que corresponde a uma predição verdadeira em 75 a 77% dos casos<sup>6</sup>.

O nomograma do MSKCC foi o modelo com maior número de estudos de validação disponíveis na literatura. A acurácia medida pela área sob a curva ROC apresentou uma variação expressiva entre os grupos populacionais avaliados. O nomograma do MSKCC não incluiu o tamanho da metástase do LS entre suas variáveis e apresentou baixa acurácia em pacientes com micrometástases, com AUC variando de 0,538 a 0,86 em vários estudos de validação<sup>8-11</sup>.

Seguindo metodologias semelhantes aos estudos que originaram o nomograma do MSKCC e o *score* do MDACC, outros estudos também propuseram modelos matemáticos para a predição de metástases em linfonodos não sentinela, como o nomograma de Mayo<sup>10</sup>, o nomograma de Cambridge<sup>12</sup>, o *score* de Saidi<sup>13</sup> e o *score* de Tenon<sup>14</sup>.

Um estudo realizado na *Stanford University School of Medicine* apresentou outro modelo matemático para predição de metástases em linfonodos não sentinela. O *Stanford Online Calculator* (SOC) inclui apenas três variáveis (tamanho do tumor, tamanho da metástase do LS e presença de invasão angiolinfática) e demonstrou em seu estudo original maior acurácia e praticidade quando comparado com o nomograma do MSKCC, que necessita de pelo menos oito variáveis<sup>11</sup>. No entanto, a AUC do SOC variou de 0,66 em um dos estudos de validação a 0,83 em seu estudo original<sup>8,11,15</sup>.

No presente estudo, desenvolvemos um modelo de cálculo para predição de metástases em linfonodos não sentinela, o “Nomograma Brasileiro” (NB), e fizemos uma comparação deste com dois dos principais modelos disponíveis na literatura (nomograma do MSKCC e SOC) aplicados em um mesmo grupo populacional de pacientes brasileiras com câncer de mama e linfonodo sentinela positivo.

## Métodos

Realizamos estudo retrospectivo no qual foram incluídas 326 pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário invasor que apresentaram resultado positivo na BLS. Elas foram submetidas à BLS e a EA no período de 1999 a 2008 em dois centros brasileiros de tratamento de câncer de mama: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em Belo Horizonte e Hospital do Câncer A.C. Camargo em São Paulo.

Foram coletados de todas as pacientes dados clínicos (idade, *status* menopausal) e dados anatomopatológicos do tumor primário e dos linfonodos da BLS e do EA. Em relação ao tumor primário, foram coletados: tamanho tumoral/estadiamento pT, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, receptor de estrógeno, invasão de vasos sanguíneos e linfáticos. Os linfonodos foram avaliados quanto à positividade para metástases, número de LS positivos, número de LS negativos, número de linfonodos positivos e negativos no EA, tamanho da maior metástase do LS e método de detecção da metástase (coloração com hematoxilina-eosina (HE) ou imuno-histoquímica). Os dados foram coletados a partir de laudos anatomopatológicos, prontuários e revisões de lâminas realizadas por dois patologistas, sendo em seguida armazenados em um banco de dados.

Inicialmente, desenvolvemos um nomograma utilizando metodologia semelhante à do nomograma do MSKCC. Avaliamos retrospectivamente fatores preditivos de acometimento dos linfonodos não sentinela nas 326 pacientes com câncer de mama e BLS positiva submetidas a EA. Características clínicas das pacientes e características anatomopatológicas dos tumores primários e dos LS foram coletadas e submetidas às análises uni e multivariada com regressão logística para identificação de fatores de risco para acometimento de linfonodos não sentinela.

As pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com a positividade para metástases no EA. O EA foi considerado positivo quando pelo menos um linfonodo não sentinela apresentou metástase e negativo quando todos os linfonodos não sentinela não apresentaram metástase. As metástases dos LS foram classificadas como macrometástases (>2 mm), micrometástases (>0,2 e ≤2 mm) ou células tumorais isoladas (≤0,2 mm).

Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante ou pacientes cuja falta de dados disponíveis impossibilitasse o cálculo da predição de metástases pelos três modelos foram excluídas do estudo. Em 261 pacientes, foram aplicados os três modelos de cálculo para predição de metástases de linfonodos não sentinela. O NB foi aplicado utilizando-se uma ferramenta de cálculo desenvolvida no Excel® para auxiliar o cálculo. O nomograma do MSKCC e o SOC foram aplicados a partir de suas ferramentas de cálculo indicadas nos artigos originais e disponibilizadas na rede mundial de computadores<sup>16,17</sup>.

Para a comparação dos modelos, utilizou-se a curva ROC, que expressa a relação entre a sensibilidade e a especificidade de testes. Foram construídas curvas ROC para as probabilidades preditas em cada um dos três modelos em relação à variável resposta presença de metástases em linfonodos não sentinela no EA. A acurácia de cada modelo na predição de metástases foi calculada pela área sob a curva ROC.

Com o objetivo de se estabelecer um ponto de corte para a predição do NB, foi utilizada uma tabela pareando a sensibilidade e a especificidade do modelo em várias faixas de predição de risco.

O programa SPSS® foi utilizado na construção do banco de dados, na análise estatística, na construção de curvas ROC e no cálculo da AUC para a comparação entre os modelos. Para a caracterização da amostra, foram aplicados os testes  $\chi^2$  de Pearson exato ou assintótico e o teste de Mann-Whitney. Para a construção do nomograma, foi utilizado o *software* R, de domínio público.

A participação das pacientes ocorreu mediante consentimento livre e esclarecido, com aprovação dos comitês de ética das instituições envolvidas no estudo.

## Resultados

Na caracterização da amostra, observamos que 65% das pacientes não apresentaram metástases nos linfonodos não sentinela no EA (EA negativo) e 35% apresentaram metástases em pelo menos um linfonodo não sentinela no EA (EA positivo). A mediana de idade e a distribuição em relação ao *status* menopausal foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 1). O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal invasor (91,6%), seguido pelo carcinoma lobular (7,3%). A maior parte das pacientes avaliadas apresentou macrometástases nos LS (83,9%).

Identificamos os seguintes fatores de risco para acometimento de LNS com os respectivos valores p: tamanho da maior metástase do LS ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ), invasão de vasos linfáticos (IVL) ( $p = 0,075$ ;  $p = 0,085$ ), número de LS positivos ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,04$ ) e negativos ( $p = 0,010$ ;  $p = 0,004$ ) que foram incluídos em um nomograma para predição de metástases em linfonodos não sentinela – o “Nomograma Brasileiro” (Figura 1). Nosso modelo obteve acurácia aproximada de 70% (AUC=0,694), o que o coloca dentro da faixa encontrada nos estudos de validação dos modelos disponíveis na literatura.

As curvas ROC dos três modelos apresentaram aspecto semelhante. Um gráfico com a sobreposição das curvas ROC foi utilizado para facilitar a visualização da comparação dos três modelos (Figura 2).

Na avaliação da acurácia pelo cálculo da AUC, o NB, o nomograma do MSKCC e o SOC apresentaram valores da AUC de 0,694 (IC95% 0,629–0,760;  $p < 0,0001$ ), 0,626 (IC95% 0,555–0,697;  $p = 0,001$ ) e 0,619 (IC95% 0,548–0,689;  $p = 0,002$ ), respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 1.** Caracterização da amostra

Variáveis	EA(+)	EA(-)	Valor p
<b>Idade</b>			
Mediana±intervalo interquartil	49,00±19,00	51,00±21,00	0,276***
<b>Status menopausal</b>			
Pré	46 (37,1)	78 (62,9)	0,309**
Pós	45 (33,1)	91 (66,9)	
NA	1 (100,0)	0 (0,0)	
<b>Estadiamento</b>			
T1 (a,b,c)	53 (33,1)	107 (66,9)	0,675**
T2	37 (38,5)	59 (61,5)	
T3	2 (40,0)	3 (60,0)	
<b>Tipo histológico</b>			
Carcinoma ductal invasor	85 (35,6)	154 (64,4)	0,943**
Carcinoma lobular invasor	6 (31,6)	13 (68,4)	
Carcinoma tubular invasor	0 (0,0)	1 (100,0)	
Carcinoma ductal-lobular invasor	1 (50,0)	1 (50,0)	
<b>Grau histológico</b>			
I	19 (33,3)	38 (66,7)	0,318*
II	44 (36,4)	77 (63,6)	
III	26 (40,0)	39 (60,0)	
NA	3 (16,7)	15 (83,3)	
<b>Grau nuclear</b>			
I	4 (18,2)	18 (81,8)	0,370**
II	41 (36,6)	71 (63,4)	
III	46 (37,1)	78 (62,9)	
NA	1 (33,3)	2 (66,7)	
<b>LS positivos</b>			
1	70 (32,1)	148 (67,9)	0,031**
2	21 (53,8)	18 (46,2)	
3 ou +	1 (25,0)	3 (75,0)	
<b>Tamanho de metástase</b>			
Células tumorais isoladas	0 (0,0)	8 (100,0)	0,002*
Micrometástase	5 (14,7)	29 (85,3)	
Macrometástase	87 (39,7)	132 (60,3)	
<b>Invasão vasos linfáticos</b>			
Sim	44 (43,6)	57 (56,4)	0,025*
Não	48 (30,0)	112 (70,0)	
<b>Invasão vasos sanguíneos</b>			
Sim	5 (45,5)	6 (54,5)	0,133**
Não	85 (34,3)	163 (65,7)	
NA	2 (100,0)	0 (0,0)	

\*Teste  $\chi^2$  de Pearson Exato; \*\*Teste  $\chi^2$  de Pearson Assintótico; \*\*\*Teste Mann Whitney; EA: esvaziamento axilar; LS: linfonodo sentinela; NA: não avaliado.

Na análise geral, os resultados da AUC mostram que os três modelos apresentaram qualidade razoável na predição para metástase em linfonodos não sentinela no EA e são semelhantes, pois os intervalos de confiança apresentaram interseções.

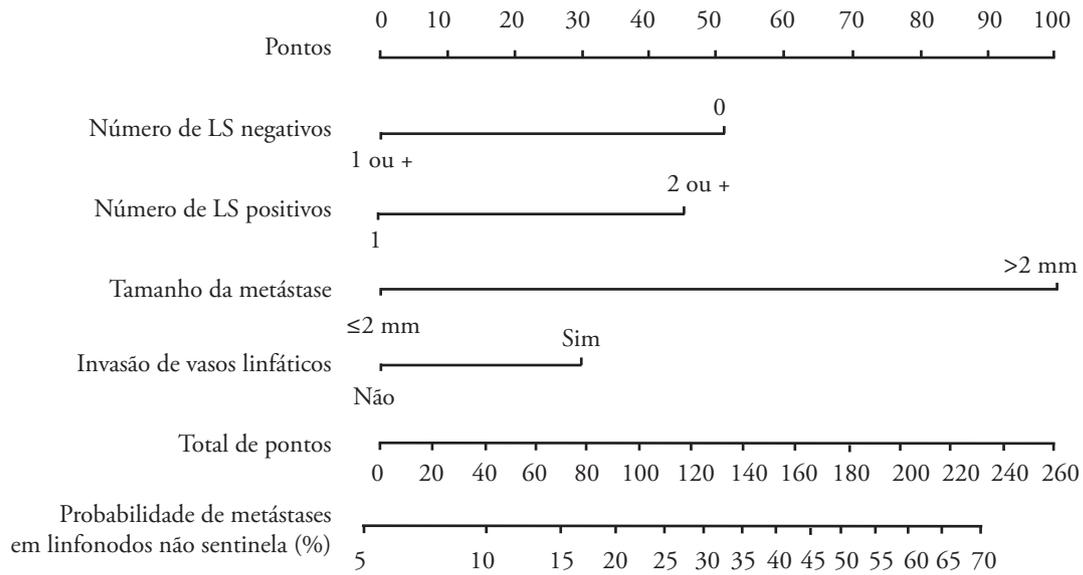
### Ponto de corte

A tentativa de se estabelecer um ponto de corte para o NB foi frustrada, pois não houve um ponto de corte na predição que tenha apresentado máxima sensibilidade e máxima especificidade. No ponto de corte  $\geq 22,50$ , ele é altamente sensível (0,946), mas com especificidade fraca de 0,219. Isso significa

que o NB apresenta sensibilidade alta na identificação de pacientes de baixo risco, mas especificidade baixa. O ponto de corte  $\geq 57,00$  é altamente específico apesar da sensibilidade de 0,174 (Tabela 3).

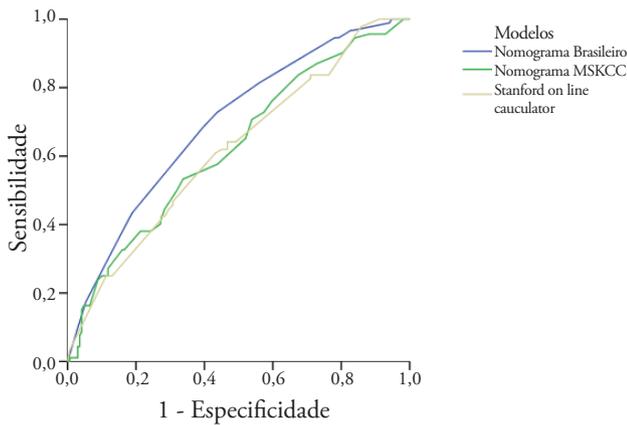
### Discussão

No presente estudo, comparamos três modelos de cálculo de probabilidade de predição de metástases em linfonodos não sentinela em um mesmo grupo de pacientes. O conhecimento



LS: Linfonodo sentinela

**Figura 1.** O Nomograma Brasileiro para predição de metástases em linfonodos não sentinela.



**Figura 2.** Curvas ROC dos três modelos – Nomograma Brasileiro, Nomograma do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) e Stanford Online Calculator, relacionados à presença de metástases em linfonodos não sentinela no esvaziamento axilar

dos grupos populacionais testados é um ponto-chave na verificação da confiabilidade dos estudos de validação. Analisando o grupo populacional deste estudo, a percentagem de nossas pacientes com câncer de mama que não apresentou metástases nos linfonodos não sentinela foi de 65%, ficou dentro da faixa de variação descrita na literatura (40–70%)<sup>3,11</sup> e foi similar ao encontrado nos estudos originais do MSKCC e SOC. Nosso grupo populacional apresentou diferenças significativas em relação ao tamanho da metástase do LS quando comparado às pacientes estudadas no estudo original do SOC. A maioria de nossas pacientes apresentou macrometástases (84%) contra

**Tabela 2.** Resultados gerais da área sob a curva ROC dos três modelos

Modelos	AUC	IC95%	Valor p
Nomograma Brasileiro	0,694	0,629–0,760	<0,0001
Nomograma do MSKCC	0,626	0,555–0,697	0,001
Stanford Online Calculator	0,619	0,548–0,689	0,002

**Tabela 3.** Resultados da sensibilidade e especificidade do Nomograma Brasileiro

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade
≥5,00	1,00	0,000
≥7,00	1,00	0,053
≥10,00	0,989	0,059
≥14,00	0,967	0,166
≥16,50	0,967	0,172
≥19,50	0,946	0,207
≥22,50	0,946	0,219
≥27,50	0,815	0,438
≥35,00	0,728	0,562
≥39,00	0,685	0,604
≥44,50	0,435	0,811
≥52,50	0,413	0,822
≥57,00	0,174	0,947
≥63,00	0,098	0,970
≥69,00	0,000	1,000

apenas 7,4% das pacientes do estudo do SOC, que apresentou predominantemente pacientes com micrometástases (70,2%) e células tumorais isoladas (22,5%). No estudo do MSKCC, o tamanho da metástase no LS não foi incluído entre as variáveis estudadas. Os dois tipos histológicos mais comuns nos três estudos foram o carcinoma ductal invasor seguido pelo carcinoma lobular invasor. O tamanho tumoral foi similar nos três estudos: 60 a 70% das pacientes apresentaram estadiamento pT1 (NB=61,3%; MSKCC=66,5%; SOC=64%).

### Ponto de corte

Em nosso estudo, 90% das pacientes que apresentaram predição de até 12% no NB não apresentaram metástases no EA e poderiam ser consideradas de baixo risco, candidatas à não realização de EA. Se considerarmos predições inferiores a 23%, 88,1% das pacientes não apresentaram metástases no EA; mas, mesmo com alta sensibilidade, ambos os pontos de corte apresentaram especificidade muito baixa, o que nos impediu de definir um ponto de corte para o NB. Em outros estudos, alguns autores sugeriram o uso de um limiar de predição de metástase em linfonodos não sentinela de 5 a 10% como ponto de corte, ou seja, o EA poderia ser omitido em pacientes com a predição calculada no nomograma abaixo de 5 a 10%<sup>18,19</sup>. A justificativa seria a taxa de falso negativo da BLS. Acreditamos que esse limiar seria extremamente baixo para o NB visto que o ponto de corte deve ser específico para cada modelo e não um ponto de corte usado genericamente para todos os modelos.

### Realizar ou não o esvaziamento axilar?

Na prática clínica, devemos realizar ou não o EA em pacientes com LS positivo e consideradas de baixo risco para metástases em linfonodos não sentinela pelos nomogramas? Mesmo considerando-se na atualidade a BLS como procedimento-padrão para a abordagem axilar de pacientes com diagnóstico de tumores malignos iniciais da mama e axila clinicamente negativa, controvérsias sobre a realização ou não do EA ainda persistem. Alguns estudos afirmam que o uso da BLS isolada para o estadiamento da axila pode subestimar a extensão do acometimento axilar em até 20% dos casos e, por isso, a omissão do EA em pacientes de baixo risco para metástases em linfonodos não sentinela deveria ocorrer apenas por razões clínicas específicas ou em ensaios científicos<sup>20</sup>.

Em ensaios clínicos randomizados como o ACOSOG Z001, a realização do EA não afetou significativamente a sobrevida global ou a sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama em estágio inicial (estadiamento clínico T1-T2) e LS positivo<sup>21</sup>. Considerando-se que o EA apresenta uma morbidade significativamente maior que a BLS e não há benefício comprovado para a sobrevida com a realização do EA<sup>22</sup>, pode ser satisfatório evitar o EA em pacientes de baixo risco se elas puderem ser devidamente identificadas por um modelo rigorosamente testado e validado em diferentes populações<sup>15</sup>.

Baixas taxas de recidiva locorregional e de metástases a distância (0–3%) têm sido observadas em pacientes com LS positivo que não se submeteram ao EA<sup>23-25</sup>, sendo aceitáveis quando comparadas com as taxas de recorrência de até 1% após a realização do EA<sup>26</sup>.

Em contrapartida, alguns autores justificam a realização do EA, pois os dados fornecidos no EA seriam importantes para o estadiamento e a escolha do tratamento adjuvante<sup>27</sup>. No nosso entendimento, os dados da BLS suprem de forma satisfatória as informações de estadiamento necessárias para o planejamento do tratamento adjuvante, e as comorbidades do EA superam seus benefícios para pacientes de baixo risco para metástases em linfonodos não sentinela, mas torna-se necessária ainda a validação de um modelo matemático mais preciso na identificação destas pacientes.

### A escolha de um modelo de cálculo

Um modelo matemático de cálculo de probabilidade de risco deve ter uma boa capacidade de predição devidamente validada em diferentes populações e, além disso, deve ser prático, exequível e acessível aos centros de tratamento do câncer de mama.

O nomograma do MSKCC tem sido considerado o padrão-ouro na predição de metástases em linfonodos não sentinela<sup>9,10,28,29</sup>. A maioria dos modelos com um número reduzido de variáveis têm apresentado acurácia inferior aos modelos com mais variáveis, mas novos modelos, como o SOC e agora o NB, vêm se apresentando mais práticos e com acurácia semelhante ou até mesmo superior à do clássico nomograma do MSKCC. No presente estudo, o NB apresentou uma AUC maior que a do nomograma do MSKCC e do SOC, a qual, porém, foi estatisticamente considerada pelo menos semelhante em razão das interseções dos intervalos de confiança. A utilização de apenas quatro variáveis no NB proporcionou maior praticidade ao modelo quando comparada às oito variáveis necessárias no nomograma do MSKCC.

Provavelmente por não incluir o tamanho da metástase do LS entre suas variáveis, o nomograma do MSKCC apresentou baixa acurácia quando aplicado em pacientes com micrometástases no LS em outros estudos de validação e essa tem sido uma das maiores críticas ao modelo<sup>9,11,30</sup>. A inclusão do tamanho da metástase do LS entre os fatores de risco para metástases em linfonodos não sentinela determinou um ganho expressivo no poder preditivo do NB e do SOC quando comparado ao clássico nomograma do MSKCC. Atualmente, o tamanho da metástase do LS é considerado o principal fator preditivo de acometimento de linfonodos não sentinela. Em nosso NB, incluímos ainda o número de linfonodos sentinela positivos e negativos, variáveis consideradas importantes fatores de risco para metástases em linfonodos não sentinela e incluídas também na maioria dos modelos, mas não no SOC. A não inclusão do tamanho tumoral no NB pode ter limitado

sua capacidade de predição. O nomograma do MSKCC e o SOC incluíram o tamanho tumoral entre suas variáveis. Como constatamos, nenhum dos modelos incluiu todos os principais fatores de risco.

Nosso NB surge como alternativa de modelo de cálculo, apresentando grande praticidade e acurácia similar aos principais modelos disponíveis. Nosso modelo pode representar uma ferramenta adicional para auxiliar médicos e pacientes na decisão de realizar ou não EA quando a BLS é positiva. No entanto, a acurácia de 69,4% (AUC=0,694) ainda permanece como fator limitante para a utilização do NB na prática clínica. Para alguns autores, valores de AUC maiores que 0,70 já podem ser aceitos como prova de boa discriminação e de utilidade clínica, mas para ser considerado excelente um modelo deve apresentar AUC de 0,81 a 0,90. O nomograma do MSKCC apresentou valores bem inferiores a 0,70 em vários estudos de validação, chegando a 0,53 em um deles<sup>9</sup>.

A melhora da acurácia, seja pela construção de novos modelos de predição de metástases ou adaptação dos já existentes, é imprescindível para que possam ser aplicados clinicamente a fim de omitir com segurança o EA em pacientes de baixo risco.

Antes de sua aplicação clínica, os modelos necessitam ser submetidos a um número maior de estudos de validação. Observa-se grande variação de acurácia quando os modelos são aplicados em populações diferentes daquelas utilizadas para sua construção. Devemos analisar com cautela os estudos de validação dos modelos propostos na literatura, pois os modelos apresentam uma grande variabilidade de acurácia quando testados em diferentes populações e tendem a apresentar um melhor desempenho na mesma população utilizada para sua construção. Neste estudo, avaliamos os três modelos em um grupo populacional utilizado na construção do NB. Uma diminuição considerável na acurácia é tipicamente observada quando os nomogramas são aplicados em outras populações, o que também pode acontecer com o NB. Portanto, a validação dos modelos de cálculo em populações diferentes daquela utilizada para sua construção é imprescindível antes de sua utilização clínica generalizada. Até o momento, nenhum modelo disponível na literatura foi completamente validado e nenhum apresenta uma predição considerada excelente em múltiplas populações.

Até que modelos com maior acurácia sejam desenvolvidos e devidamente validados em diferentes grupos populacionais, o resultado de predição de risco dos modelos atuais não pode ser tomado como protocolo na definição da conduta de realização ou não do EA. Os nomogramas devem ser utilizados com outros dados clínicos, patológicos e de imagem para auxiliar na tomada de decisões nas condutas cirúrgicas, fornecendo informações para mastologistas em casos específicos, como pacientes com risco cirúrgico aumentado, com alguma contraindicação para a realização do EA ou para pacientes que participam de ensaios clínicos.

## Conclusões

Os resultados obtidos na comparação dos três modelos foram semelhantes e apresentaram discriminação razoável na predição de metástases em linfonodos não sentinela em pacientes com câncer de mama neste estudo. O NB apresentou a melhor acurácia entre os modelos testados no grupo populacional avaliado, mas precisa ser validado em populações diferentes daquela utilizada em sua construção.

Até que novos modelos com maior acurácia na determinação de risco de metástases em linfonodos não sentinela permitam identificar com mais precisão as pacientes de baixo risco, o esvaziamento axilar ainda é considerado procedimento-padrão para o tratamento e estadiamento de pacientes com metástases no linfonodo sentinela.

## Referências

1. Giuliano AE, Han SH. Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Adv Surg*. 2011;45:101-16.
2. Barkley C, Burstein H, Smith B, Bellon J, Wong J, Gadd M, et al. Can axillary node dissection be omitted in a subset of patients with low local and regional failure rates? *Breast J*. 2012;18(1):23-7.
3. Unal B, Gur AS, Kayiran O, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, et al. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1785-91.
4. Araújo HR, Costa LO, Costa HL, Beltrão JE, Figueira Filho AS, Colares MC. Linfonodo sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2004;14(2):61-6.
5. Magaldi CM, Barros AC, Magaldi FM, Mantese JC, Pinotti JA. Avaliação da morbidade e funcionalidade do membro superior em mulheres submetidas à linfadenectomia axilar total e biópsia de linfonodo sentinela por câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*. 2005;15(1):9-14.
6. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1140-51.
7. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):248-54.
8. Coufal O, Pavlík T, Fabian P, Bori R, Boross G, Sejben I, et al. Predicting non-sentinel lymph node status after positive sentinel biopsy in breast cancer: what model performs the best in a czech population? *Pathol Oncol Res*. 2009;15(4):733-40.
9. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2195-201.
10. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005;190(4):543-50.

11. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. 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.
12. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95(3):302-9.
13. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg*. 2004;70(2):101-5.
14. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(2):113-9.
15. Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer*. 2009;115(18):4064-70.
16. Kohrt HE, Olshen RA, Jeffrey SS. Non-sentinel lymph node metastasis calculator. [cited 2012 Jul]. Available from: <https://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator/>
17. Van Zee KJ, et al. Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases. [cited 2012 Jul]. Available from: <http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx/>
18. Alkhatib W, Connor C, Fang F. Solitary positive sentinel lymph node accompanied by negative sentinel lymph node(s) is predictive of a negative completion axillary lymph node dissection. *Am J Surg*. 2007;194(6):856-8; discussion 858-9.
19. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.
20. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Arch Surg*. 2010;145(2):161-6.
21. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch M, 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(3):426-32; discussion 432-3.
22. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, 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(9):599-609.
23. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2946-53.
24. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007;110(4):723-30.
25. Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
26. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis*. 2012;29(7):687-92.
27. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75.
28. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L, Jacomuzzi ME, Magistris A, Mininanni P, et al. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg*. 2007;193(6):686-92.
29. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1014-9.
30. Piatto JR, Pincerato KM, Gomes VC, Carvalho FM, Pinheiro Wda S, Baracat EC. [Occult metastasis in sentinel lymph node in early-stage breast cancer]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(9):432-6.