



## Artículo especial

## Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela

Benigno Acea<sup>a,\*</sup>, Lourdes Calvo Martínez<sup>b</sup>, Silvia Antolín Novoa<sup>b</sup>, Luis Albaina Latorre<sup>a</sup>, Manuel Juaneda Magdalena<sup>a</sup>, Paz Santiago Freijanes<sup>c</sup>, Carmen Silva Rodríguez<sup>d</sup>, Joaquín Mosquera Osés<sup>e</sup>, José R. Varela Romero<sup>e</sup>, Rafael Soler Fernández<sup>e</sup>, Isabel Facio Villanueva<sup>f</sup>, Isabel Candal Casado<sup>g</sup> y Carmen Cereijo Garea<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña, España

<sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña, España

<sup>d</sup>Servicio de Oncología Radioterápica, Centro Oncológico Regional de Galicia, España

<sup>e</sup>Servicio de Radiología, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña, España

<sup>f</sup>Servicio de Radiología, Centro Oncológico Regional de Galicia, España

<sup>g</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Centro Oncológico Regional de Galicia, España

<sup>h</sup>Enfermería, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2011

Aceptado el 19 de septiembre de 2011

On-line el 30 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Cáncer de mama

Ganglio centinela

Linfadenectomía axilar

Recurrencia locoregional

## RESUMEN

La biopsia de ganglio centinela (GC) es la técnica de elección para el estudio de extensión de la axila en la mujer con cáncer de mama sin afectación ganglionar. Por el contrario, la linfadenectomía axilar (LA) constituye el procedimiento idóneo para las pacientes con afectación metastásica del GC. Durante los últimos años diferentes estudios han sugerido que algunas pacientes con afectación del GC pueden ser tratadas sin LA. Este artículo expone la revisión bibliográfica realizada por nuestro grupo multidisciplinar y su estrategia para la supresión de la LA en mujeres con afectación metastásica del GC. En esta nueva estrategia la LA no se llevaría a cabo en mujeres con tumores T1, con afectación de 1-2 GC e intervenidas mediante una técnica quirúrgica conservadora. Por el contrario, se indicaría la LA en aquellas pacientes con tres o más GC afectados, invasión extracapsular del GC, mujeres mastectomizadas y tumores del subtipo triple negativo o HER2+ que no reciban tratamiento biológico con anticuerpos.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [baceneb@sergas.es](mailto:baceneb@sergas.es), [baceneb@canalejo.org](mailto:baceneb@canalejo.org) (B. Acea).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2011.09.004

## Proposal for a new multidisciplinary therapeutic strategy in the breast cancer patient with sentinel lymph node metastasis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Breast cancer  
Sentinel lymph node  
Axillary lymph node dissection  
Locoregional recurrence

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the standard of practice for assessing axillary spread in clinically node-negative breast cancer patients. On the other hand, axillary lymph node dissection (ALND) is the ideal procedure for patients with SLN metastasis. Different studies over the last few years have suggested that some patients with positive SLN can be treated without ALND. This article presents a literature review carried out by our multidisciplinary group and its strategy for avoiding routine ALND in women with SLN metastases. In this new strategy ALND should not be performed on women with T1 tumours, with 1-2 positive SLN and undergoing breast conservative surgery. On the other hand, ALND would be indicated in those patients with three or more positive SLN, presence of extracapsular invasion, mastectomised women and triple negative subtype or HER2+ tumours that have not received biological treatment with antibodies.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido el procedimiento de elección para el tratamiento de las mujeres con afectación metastásica del ganglio centinela (GC) y ello se ha fundamentado en tres argumentos. En primer lugar, la LA proporciona información pronóstica relevante basada en la afectación cuantitativa de los ganglios axilares de tal forma que, según los criterios TNM, pueden catalogarse en tres grupos pronósticos diferentes (N1, N2, N3)<sup>1</sup>. Segundo, tradicionalmente se ha planteado que la afectación cuantitativa y cualitativa de los ganglios axilares constituye un elemento decisivo en la planificación del tratamiento adyuvante<sup>2</sup>. Finalmente, la extirpación de los ganglios residuales mejora el control local del proceso ya que algunos metaanálisis han revelado un 5,4% de beneficio en la supervivencia asociado a la realización de la LA<sup>3</sup>.

A pesar de esta argumentación, en la actualidad existe un interés decreciente por la LA que se debe a tres hechos. El primero se relaciona con el escaso beneficio de la LA para muchas enfermas con cáncer de mama. Así, entre el 50 y el 60% de las mujeres con GC afectado no presentarán enfermedad en el resto de ganglios axilares<sup>4,5</sup>. Al mismo tiempo, la mayoría de estas enfermas con GC afectado recibirán quimioterapia adyuvante y su indicación no dependerá del número de ganglios con metástasis. En segundo lugar, en un grupo significativo de enfermas la toma de decisiones para la planificación del tratamiento adyuvante se fundamentará en el estudio inmunohistoquímico de la tumoración, el cual posee un mayor peso en la decisión terapéutica que la propia LA. Finalmente, durante los años 2010<sup>5</sup> y 2011<sup>6</sup> han sido publicados los primeros resultados de ensayos clínicos que analizan de forma específica el impacto de la LA en el control local y la supervivencia de mujeres con GC afectado, y que no han demostrado beneficio alguno en las pacientes intervenidas con LA. Estos datos están generando un cambio en la valoración de la mujer con afectación del GC y que desplaza la actitud actual de *indicación absoluta* de la LA hacia un nuevo manejo en donde se *justifique* dicha técnica.

Por todo ello, en la actualidad se precisa sistematizar la práctica clínica con respecto al tratamiento de la axila de la mujer con GC afectado atendiendo a las evidencias proporcionadas por la literatura científica con el objetivo de establecer un consenso multidisciplinar que garantice la seguridad oncológica y la mejora en la calidad de vida de estas mujeres. El objetivo de este artículo es presentar los resultados de la revisión bibliográfica realizada por nuestro grupo multidisciplinar sobre los criterios para evitar la LA en mujeres con afectación metastásica del GC.

## Análisis de la literatura científica

El ensayo ACOSOG Z0011 constituye el estudio de referencia para la discusión del abandono de la LA ya que se centra en mujeres con afectación del GC por macrometástasis<sup>5,6</sup>. En el mismo se incluyeron mujeres diagnosticadas de un carcinoma infiltrante de mama mayores de 18 años, con tumores menores de 5 cm (T1-T2), sin afectación clínica axilar e intervenidas mediante un procedimiento quirúrgico conservador. Las pacientes en las que el GC estaba afectado se aleatorizaron a observación y LA (en estas últimas se exigió un mínimo de 10 ganglios en la LA) y todas las enfermas del estudio recibieron tratamiento radioterápico mediante dos campos tangenciales (se excluyó un tercer campo para sobreimpresión). Se excluyeron del estudio las enfermas con invasión extracapsular del GC o aquellas con más de dos GC afectados.

Tras un seguimiento mínimo de seis años, se observaron recurrencias locales en el 3,1% de las mujeres con LA y en el 1,6% de las pacientes en observación, mientras que las recurrencias axilares fueron de 0,9 y 0,5%, respectivamente. El estudio multivariable demostró que solo el grado tumoral y la edad se asociaban a la recaída regional (mayor grado tumoral y menor edad de la paciente).

Este ensayo clínico presenta tres puntos destacados:

- El 27% de las mujeres pertenecientes al brazo de LA presentaban metástasis en otros ganglios axilares no

centinelas, lo que indica que en el brazo aleatorizado a observación (no LA) también presentaban, probablemente, una incidencia similar. Las recaídas axilares en ambos brazos fueron idénticas y menores del 1% lo cual sugiere que no todos los GC con afectación metastásica progresarán a recaída regional y que la LA no mejora este control regional al menos durante los primeros seis años.

- La incidencia de recaídas axilares (menor al 1% en ambos grupos) es menor a la esperada por los falsos negativos, lo cual refuerza la hipótesis del papel de los tratamientos adyuvantes en el control locorregional.
- El seguimiento mínimo de seis años en este estudio hace poco probable que en el futuro se incremente la incidencia de recaídas axilares o existan diferencias en la supervivencia entre los dos grupos analizados. Ensayos clínicos previos<sup>7-9</sup> han demostrado que la gran mayoría de las recurrencias se producen entre los 14 y los 30 meses lo cual hace poco probable un ascenso significativo de las mismas en años venideros. Este dato también es importante a la hora de analizar la supervivencia ya que el análisis de varios ensayos clínicos como el EBCTCG han demostrado que solo se producen diferencias en la supervivencia cuando la recurrencia locorregional es mayor del 10% a cinco años<sup>10</sup>.

El ensayo Z0011 también presenta limitaciones significativas:

- El estudio no concluyó el reclutamiento de pacientes previstas (se incluyeron 891 enfermas de las 1.900 previstas).
- El 80% de las pacientes tenían receptores de estrógeno positivos lo que sesga la muestra hacia tumores de buen comportamiento biológico y susceptibles a la manipulación hormonal.
- La mayoría de las pacientes presentaron una mínima carga tumoral en la axila debido a que se excluyeron mujeres con más de 2 GC afectados y con afectación extracapsular. Por lo tanto, el estudio se centra en parte de las enfermas de la categoría N1a de la UICC.
- En la mayoría de las enfermas no se realizó análisis inmunohistoquímico del GC lo cual limita el diagnóstico de micrometástasis en este estudio.

- No se realizaron estudios del ErbB2 ya que al inicio del ensayo no era un procedimiento estándar en el estudio histológico, lo cual limita el análisis de los datos en los tumores con expresión de esta oncoproteína o en los triples negativos.
- Aunque no se apreciaron diferencias con significación estadística entre los dos grupos, sí parece existir una tendencia a la inclusión de casos más avanzados en el grupo de linfadenectomía con tumores de mayor tamaño, mayor invasión linfovascular y un mayor número de ganglios axilares afectados (el 40,8% de las pacientes del grupo de LA tuvieron dos o más ganglios afectados mientras que en el grupo de GC esta incidencia descendió al 21,9%).
- Por último, existen deficiencias metodológicas que disminuyen la validez del estudio como son una baja estimación de supervivencia para el grupo control (75% a cinco años) o la baja representatividad de la muestra debido al escaso reclutamiento de enfermas en muchos hospitales que ha provocado que menos del 50% de las pacientes inicialmente previstas para la aleatorización hayan sido finalmente incluidas en el estudio.

Además del ensayo Z0011, otros estudios han analizado mujeres con afectación metastásica del GC aunque la mayoría de ellos se han centrado en la invasión micrometastásica y de células aislada (tabla 1). Entre ellos destaca, por su metodología y número de pacientes, el estudio de Galimberti et al.<sup>12</sup> que analizan 377 pacientes consecutivos con micrometástasis en GC a quienes no se practicó LA. Durante el seguimiento se detectaron 8 recurrencias axilares y el estudio multivariable solo identificó el tamaño tumoral como único factor de riesgo para la recaída axilar. Existe un segundo grupo de estudios prospectivos<sup>13-17</sup> con buen diseño metodológico, pero con escaso número de pacientes. Entre ellos destaca la experiencia de Langer et al.<sup>13</sup> con un análisis de 27 mujeres a las que no se realizó LA tras detectar micrometástasis en GC sin que se observasen recurrencias axilares durante un seguimiento medio de 77 meses. Finalmente, un tercer grupo de estudios<sup>18-21</sup> analizan de forma retrospectiva mujeres con afectación metastásica del GC sin LA. Entre ellos destaca la experiencia de Hwang et al.<sup>21</sup>

**Tabla 1 – Relación de estudios que analizan la observación clínica como opción ante un ganglio centinela con afectación metastásica**

Año	Estudio	Nivel de evidencia <sup>a</sup>	n	Seguimiento medio (meses)	Tamaño de la infiltración ganglionar	Recurrencias axilares <sup>b</sup> n (%)
2010	ACOSOG Z0011 <sup>5,6</sup>	I	891	76	>2 mm	8 (1,8)
2011	Galimberti et al. <sup>12</sup>	II-1	377	60	>0,2 mm ≤2 mm	8 (1,6)
2009	Langer et al. <sup>13</sup>	II-2	27	77	>0,2 mm ≤2 mm	0
2006	Haid et al. <sup>14</sup>	II-2	6	47	>0,2 mm ≤2 mm	0
2005	Fan et al. <sup>15</sup>	II-2	27	29	≤2 mm	1 (3,7)
2005	Chagpar et al. <sup>16</sup>	II-2	12	40	>0,2 mm ≤2 mm	0
2005	Carlo et al. <sup>17</sup>	II-2	21	60	<2 mm	0
2010	Degnim et al. <sup>18</sup>	III	50	38	≤0,2 mm	0
2010	Pernas et al. <sup>19</sup>	III	45	60	>0,2 mm ≤2 mm	0
2010	Yegiyants et al. <sup>20</sup>	III	50	82	>0,2 mm	2 (4%)
2007	Hwang et al. <sup>21</sup>	III	90	30	>0,2 mm ≤2 mm	0

<sup>a</sup> Según criterio de la Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>11</sup>.

<sup>b</sup> Recaídas axilares en pacientes con afectación del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar.

que analizan 196 pacientes con micrometástasis a las que no se realizó LA basado en las preferencias del equipo médico o de la paciente sin que se observasen recaídas axilares durante el período de estudio (seguimiento medio de 30 meses). La conclusión final en la mayoría de estos estudios ha sido que existe un grupo seleccionado de pacientes con afectación del GC en donde la observación clínica es una opción segura frente a la LA.

### **Criterios para el abandono de la linfadenectomía axilar en mujeres con ganglio centinela metastatizado**

Para evitar la LA en la mujer con afectación del GC se debe garantizar un control locorregional similar a la LA que no disminuya la posibilidad de curación. La principal incertidumbre en este grupo de pacientes es el impacto sobre la supervivencia y lo periodos libres de enfermedad residual en axila. La literatura científica aporta datos contradictorios a este respecto. Por un lado, algunos ensayos clínicos<sup>8</sup> evidencian en pacientes con GC sin afectación, y sin LA, una incidencia de recaídas axilares menor a la esperada para los falsos negativos. El propio ensayo Z0011 muestra que en pacientes con afectación ganglionar, el brazo de observación presenta una incidencia similar de recidivas al grupo de enfermas con LA en donde el 27% presentaban otros ganglios afectados. Por el contrario, el estudio de Lupe et al.<sup>22</sup> encuentra un incremento de las recaídas locorregionales a 10 años del 6,2 y 10,3% en las enfermas con afectación micrometastásica y macrometastásica del GC, respectivamente, y que se elevan al 25% en mujeres de alto riesgo (<45 años, grado histológico III, invasión linfovascular, receptores estrogénicos negativos). Asimismo, los datos preliminares del ensayo canadiense MA 20<sup>23</sup>, que analiza el impacto en la supervivencia y periodos libres de enfermedad de la radioterapia regional en mujeres intervenidas mediante cirugía conservadora, demuestran una disminución de las recaídas regionales en el grupo de enfermas en las que se añade la radioterapia regional a la radioterapia de la mama.

A la espera de resultados, la selección de criterios para el abandono de la LA en mujeres con afectación del GC debe fundamentarse en el estudio cuyo diseño se enfocó

específicamente a este objetivo y por ello parece prudente que los criterios del Z0011 sean los que se utilicen inicialmente. De esta forma, podemos establecer los siguientes criterios (tabla 2) para evitar la LA en mujeres con GC metastatizado:

- Criterios de inclusión: mujeres con tumores menores de 5 cm (T1-T2) sin afectación clínica axilar, intervenidas mediante un procedimiento conservador que requiera radioterapia postoperatoria en la mama, y con afectación de 1 o 2 GC. Aunque el criterio de inclusión del Z0011 ha sido el de tumores menores de 5 cm, la mayoría de los tumores incluidos en el ensayo (cerca del 70%) eran menores de 2 cm (T1) y por ello parece oportuno que el abandono de la LA se realice inicialmente en este grupo de pacientes. La afectación clínica de la axila constituye un criterio subjetivo, ya que se encuentra supeditado a la experiencia clínica del cirujano, y por ello debe ser sustituido en la actualidad por la ecografía axilar.
- Criterios de exclusión: se ha excluido de la observación clínica a las mujeres con GC afectado sometidas a mastectomía o irradiación parcial de la mama. Los criterios utilizados por nuestro grupo para la irradiación de la pared costal tras mastectomía han sido la presencia de afectación extracapsular y/o la presencia de 3 o más ganglios axilares afectados. Estos dos criterios han sido criterios de exclusión en el estudio Z0011 por lo que no cabe admitir enfermas mastectomizadas con GC afectado para observación. La irradiación parcial de la mama limita la exposición de la axila a esta radiación privando a las enfermas de un factor crítico para el control locorregional.

Además de estos criterios de exclusión, fundamentados en el ensayo Z0011, no debemos olvidar que las características histológicas del tumor deben ser consideradas por el grupo multidisciplinar en la valoración individual de la supresión de la LA, tal como demostró el estudio de Lupe et al. antes citado<sup>22</sup> y otros ensayos clínicos. Así, los tumores de alto grado incrementan el riesgo para la recurrencia locorregional y sistémica en pacientes sin afectación ganglionar, tal como demostró el ensayo NSABP B-06<sup>24</sup>, y la presencia de invasión linfovascular eleva en 4,7 veces el riesgo de fracaso en el control del proceso<sup>25</sup>.

**Tabla 2 – Criterios para evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con afectación metastásica del ganglio centinela en el Hospital Abente y Lago (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña)**

Criterios de inclusión <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores T1</li> <li>- Afectación metastásica de 1 o 2 ganglios centinelas</li> <li>- Cirugía conservadora de la mama</li> </ul>
Criterios de exclusión <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila</li> <li>- Afectación metastásica de 3 o más ganglios centinelas</li> <li>- Invasión extracapsular del ganglio centinela</li> <li>- Pacientes mastectomizadas</li> <li>- Imposibilidad para la radioterapia postoperatoria de la mama</li> <li>- Tumores subtipo triple negativo</li> <li>- Tumores subtipo HER2+ sin tratamiento biológico con anticuerpos</li> </ul>

<sup>a</sup> Se exige el cumplimiento de todos los criterios.

<sup>b</sup> Cualquiera de estas situaciones es indicación de linfadenectomía axilar.

- Criterios moleculares: una de las limitaciones del estudio Z0011 es la ausencia de resultados en función de los subtipos moleculares debido, fundamentalmente, a que durante su planificación (finales de los años noventa) el estudio del C-erbB-2 no estaba estandarizado en el análisis inmunohistoquímico de la enfermedad. No obstante, esta clasificación molecular constituye en la actualidad la base del tratamiento individualizado de la enfermedad y por ello parece lógico complementar los criterios de inclusión/exclusión con la valoración del perfil molecular para garantizar la máxima seguridad en el control locorregional del proceso. La tabla 3 resume las conclusiones de diferentes estudios que relacionan el control locorregional y el subtipo tumoral.
- Subtipo luminal A/B: constituyen el 70% de los cánceres de mama y se caracterizan por la presencia de RE+, buen pronóstico (especialmente el subtipo A) y baja respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante. El 83% de las participantes en el estudio Z0011 tenían tumores RE+ lo cual supone un sesgo importante de la muestra hacia tumores con bajo riesgo para la recurrencia locorregional. A pesar de ello, el estatus RE- no debe considerarse una indicación absoluta para la LA excepto cuando se asocia a la ausencia de C-erbB-2 (triple negativo), como se comentará posteriormente.
- Subtipo HER2: estos tumores se caracterizan por la sobreexpresión HER2. La expresión del HER2 constituye un factor de riesgo para la recaída regional debido a las características biológicas de estos tumores y a su radiorresistencia. No obstante el metaanálisis realizado por Yin et al.<sup>26</sup> ha demostrado que la administración de trastuzumab disminuye a la mitad el índice de recaídas en los tumores con expresión HER2 y por ello su administración es indispensable para garantizar el control locorregional en aquellas pacientes con afectación del GC en las que pretendamos obviar la LA. Por el contrario, la ausencia de expresión HER2 asociada a la ausencia de receptores hormonales (triple negativo) no dispone de un tratamiento adyuvante específico, a excepción de la quimioterapia, y define un grupo de mujeres de alto riesgo para la recaída locorregional. A pesar de ello, diferentes ensayos clínicos han demostrado que los tumores *basal-like* obtienen un buen control tras la irradiación postmastectomía<sup>28</sup> y una elevada respuesta total al tratamiento quimioterápico neoadyuvante<sup>27</sup>, que en algu-

nas experiencias supera el 50%. Pese a ello, en este grupo de pacientes triple negativas debe proponerse la LA cuando el GC se encuentre metastatizado debido a su elevado riesgo de recurrencia regional y a la espera de nuevos estudios que identifiquen un subgrupo de mujeres con menor riesgo para la misma.

## Cuestiones a debate

### ¿Es necesario el estudio intraoperatorio del ganglio centinela?

En la actualidad el estudio intraoperatorio del GC permite identificar a las pacientes con afectación metastásica axilar para la realización de una LA en el mismo tiempo quirúrgico de la BGC, evitando la reintervención en un segundo ingreso. La introducción del método OSNA en gran parte de los hospitales ha garantizado una especificidad del 100% evitando los falsos negativos intraoperatorios de los métodos no moleculares<sup>32</sup>. Sin embargo, la supresión de la LA en las pacientes con GC metastásico contradice esta estrategia ya que la decisión final sobre el vaciamiento debería ser realizada *a posteriori* por el comité multidisciplinar una vez disponible toda la información del caso clínico. En este nuevo escenario clínico el grupo multidisciplinar deberá valorar la supresión del estudio intraoperatorio porque la decisión final sobre la LA se realizará de forma diferida en la reunión del comité. En esta línea se encuentra la opinión del Grupo de Patología Mamaria del MD Anderson para quienes la biopsia intraoperatoria es innecesaria en aquellas pacientes que cumplen los criterios del Z0011 ya que la decisión de vaciar o no la axila se discutirá en sesión clínica<sup>33</sup>. A pesar de ello, creemos que existen razones para continuar con el estudio intraoperatorio del GC ya que nos permite el análisis de otros ganglios con carga isotópica para su valoración en nomogramas o para constatar la afectación de tres o más ganglios, que nos indica la necesidad de LA.

### ¿Es necesaria la realización de un nomograma?

Desde hace unos años se ha popularizado la utilización de nomogramas para el cálculo de probabilidad en la afectación de ganglios no centinelas y, al menos, se han descrito once herramientas de este tipo. La tabla 4 resume las características

**Tabla 3 – Implicaciones del subtipo molecular en la planificación y estrategia quirúrgica del cáncer de mama**

Enunciados	Nivel Evidencia (#)	Estudios
La utilización de trastuzumab en el subtipo HER+ reduce a la mitad la incidencia de recaídas regionales	I	Yin et al. <sup>26</sup>
El subtipo <i>triple negativo</i> presenta una elevada tasa de respuesta patológica total a la quimioterapia neoadyuvante (27-58%)	II-2	Kim et al. <sup>27</sup>
El subtipo <i>luminal A</i> , <i>luminal B</i> y <i>basal-like</i> mejoran el control local con radioterapia postmastectomía	II-2	DBCG <sup>28</sup>
La radioterapia postmastectomía no mejora el control local en el subtipo HER+	II-2	DBCG <sup>28</sup>
El subtipo <i>luminal A</i> presenta una baja tasa de respuesta patológica total a la quimioterapia neoadyuvante (0-9%)	II-2	Huber et al. <sup>29</sup> , Kim et al. <sup>27</sup>
Los subtipos HER+ y <i>basal-like</i> presentan una alta tasa de recaída locorregional	II-2	Gabos et al. <sup>30</sup> , Voduc et al. <sup>31</sup>
El subtipo <i>luminal A</i> presenta una baja incidencia de recaída locorregional	II-2	Gabos et al. <sup>30</sup> , Voduc et al. <sup>31</sup>
El subtipo <i>triple negativo</i> con afectación ganglionar presenta un elevado riesgo de recaída regional	II-2	Gabos et al. <sup>30</sup>

**Tabla 4 – Análisis multivariante para la valoración de los nomogramas predictores de afectación de ganglios no centinelas**

Nomograma	Tamaño tumoral	Invasión linfovascular	Multifocalidad	Método de detección del GC	Número de GC+	Ratio GC+/GC-	Grado nuclear	Receptores de estrógeno	Tamaño de la metástasis
MSKCC <sup>36</sup>	0,0001	0,001	0,02	0,0001	0,0001	0,001	NS	NS	-
Hospital Tenon <sup>34</sup>	0,006	NS	NS	NS	NS	0,03	-	NS	0,02
Universidad Cambridge <sup>35</sup>	NS	NS	NS	-	-	0,004	0,05	NS	0,027
Stanford <sup>37</sup>	0,0001	0,001	-	-	NS	NS	0,001	0,0479	0,77

GC: ganglio centinela; MSK: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NS: no significativo.

de los cuatro nomogramas utilizados con mayor frecuencia<sup>34,37</sup>. Según estos datos, el nomograma del MSK presenta la mayor discriminación para predecir la probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas en las pacientes con afectación del GC y en la actualidad es el de mayor difusión en la práctica clínica. Una de las principales críticas a este nomograma ha sido la no inclusión de la variable micrometástasis como variable independiente y que en algunos estudios<sup>38,39</sup> no superó el valor mínimo exigido de 0,7 para la predicción. Si embargo, otros autores<sup>37</sup> han validado este nomograma para enfermas con micrometástasis en GC al demostrar curvas de funcionamiento de 0,77. La utilización de nomogramas como elemento único en la toma de decisión clínica tiene dos limitaciones. Por un lado, estas herramientas constituyen un elemento valioso en la institución de origen pero pueden perder su precisión cuando se aplican a otras instituciones porque el perfil de las pacientes puede ser diferente. Por otro lado, los nomogramas actuales no incluyen los subtipos tumorales como variable independiente, solo el nomograma del MSK incluye los receptores estrogénicos pero en su elaboración no se introdujo la expresión del HER2 lo que

ha impedido valorar el papel de subtipo en la afectación de los ganglios no centinelas. Recientemente el metaanálisis de Parra et al.<sup>40</sup> ha analizado el estado HER2 y no ha encontrado relevancia clínica para esta variable. Por todo ello, la utilización de estos nomogramas constituye un elemento útil para la valoración individual en este grupo de pacientes ya que una probabilidad menor del 10% puede ayudar al grupo multidisciplinar a recomendar la observación mientras que cifras superiores al 20% incrementarían el riesgo de enfermedad residual en axila. En todo caso, se debe asegurar una decisión individualizada en donde el resultado del nomograma sea un elemento más, y no el único, en la decisión final.

#### ¿Es necesario modificar los campos de irradiación mamaria?

La irradiación de la mama constituye un tratamiento indispensable para garantizar el control local del proceso en los procedimientos conservadores. Sin embargo, desde la instauración de la biopsia del GC como método de elección para el estudio de extensión han surgido pruebas del papel de la radioterapia en el control axilar de la enfermedad y que

**Tabla 5 – Relación de estudios que analizan el control axilar y la irradiación mamaria**

Enunciados	Nivel de evidencia <sup>a</sup>	Estudios
La irradiación mamaria mediante campos tangenciales reduce la incidencia de recidivas ganglionares en axila (7,2 vs 4,5%)	I	NSABP B-06 <sup>41</sup>
La irradiación de la mama mediante campos tangenciales en mujeres con GC metastatizado presenta una incidencia similar de recaídas axilares con y sin LA (0,9 y 0,5%, respectivamente)	I	ACSOG Z0011 <sup>5</sup>
La incidencia de recaídas axilares en mujeres sin afectación metastásica del GC y sin LA es menor que la incidencia esperada por los falsos negativos de la técnica	I	NSABP B-32 <sup>42</sup> , Milan Trial <sup>8</sup>
En mujeres tratadas con cirugía conservadora la irradiación ganglionar regional reduce el riesgo de recurrencia locorregional y sistémica mejorando los periodos libres de enfermedad	I	MA 20 Trial <sup>23</sup>
La irradiación de la mama mediante campos tangenciales en mujeres con ganglio GC no metastatizado presenta una incidencia similar de recaídas axilares con y sin LA	II-2	Wernicke et al. <sup>43</sup>
Una técnica estándar de campos tangenciales no garantiza dosis terapéuticas en el nivel I axilar (50% de la dosis prescrita)	II-2	Reed et al. <sup>44</sup> , Orecchia et al. <sup>45</sup>
Los campos tangenciales altos incrementan las dosis de irradiación en la axila pero no garantizan el 90% de la dosis prescrita (86, 71 y 73% para los niveles I, II y III, respectivamente)	II-2	Reznik et al. <sup>46</sup>
El lecho quirúrgico del GC se encuentra dentro de los campos tangenciales de RDT mamaria en el 38-94% de las pacientes	II-3	Chung et al. <sup>47</sup> , McCormick et al. <sup>48</sup>
La optimización anatómica y geométrica durante la planificación radioterápica incrementa las dosis de irradiación en la axila	II-3	Smitt et al. <sup>49</sup> , Takeda et al. <sup>50</sup>
Un campo tangencial extendido a 2 cm por debajo del húmero y 2 cm en profundidad a la pared torácica incluyen el 82% de la linfadenectomía axilar y el 100% de las BGC, con una irradiación del 98% de la dosis prescrita	II-3	Schlembach et al. <sup>51</sup>

GC: ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar.

<sup>a</sup> Según criterio de la Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>11</sup>.

pueden resumirse en tres apartados diferentes (tabla 5). Primero, los campos tangenciales utilizados durante la irradiación mamaria inciden en la axila de forma variable dependiendo de la planificación y de la anatomía de la paciente. La dosimetría en los clips quirúrgicos en axila y la planificación 3D han permitido demostrar este argumento tal como demuestran Chung<sup>47</sup> y McCormick<sup>48</sup> en sus estudios. Segundo, la incidencia de recaídas axilares en mujeres con afectación del GC (micrometástasis o macrometástasis) sin LA es idéntica a las mujeres con LA cuando se asocia radioterapia postoperatoria en mama. Esta conclusión obtiene el máximo nivel de evidencia ya que se apoya en dos ensayos clínicos<sup>5,41</sup> que han llegado a la misma conclusión mediante una selección distinta de enfermas. Tercero, la optimización de los campos tangenciales durante la planificación de la radioterapia mamaria permite incrementar las dosis de irradiación axilar a niveles terapéuticos. Esta posibilidad es de gran trascendencia clínica ya que permite elevar el control regional en mujeres con afectación del GC en las que se pretenda omitir la LA. Al igual que el grupo del MD Anderson, creemos que en toda paciente con GC afectado en la que se pretenda omitir la LA debe realizarse una planificación que garantice dosis terapéuticas en axila con el fin de incrementar la seguridad oncológica.

En conclusión, la literatura científica demuestra que existe un grupo de enfermas con afectación del GC que no se beneficiarán de una LA porque el control locorregional de la enfermedad quedará garantizado por los tratamientos adyuvantes. En el conocimiento actual, este grupo se centra en tumores T1-T2 con una afectación limitada del GC (micrometástasis o 1-2 GC afectados sin invasión extracapsular) y que reciben radioterapia mamaria tras una cirugía conservadora. Existen pruebas de que los subtipos triple negativo y HER2+ presentan un riesgo mayor de recurrencia regional y por ello es preciso valorar individualmente en estos casos la omisión de la LA tras un GC afectado. Asimismo, la literatura confirma el papel de la radioterapia en el control regional de la axila durante la planificación de los campos tangenciales mamarios y por ello se justifica la optimización de dichos campos en mujeres con afectación del GC para asegurar dosis terapéuticas en la axila. Toda esta información debe servir para que los grupos multidisciplinarios elaboren una estrategia específica en este grupo de mujeres con el fin de evitar la LA en casos seleccionados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, Seventh Edition. New York: Springer. 2010.
- Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1992;69:1396-403.
- Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:109-16.
- Fougo JL, Afonso M, Senhoreaes Senra F, Dias T, Leal C, Araújo C, et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node: should we consider sentinel node-related factors? *Clin Transl Oncol*. 2009;11:165-71.
- Giuliano A, McCall L, Betisch P, Withworth P, 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. *Ann Surg*. 2010;252:426-33.
- Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *JAMA*. 2011;305:569-75.
- Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five year followup of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by radiation. *N Engl J Med*. 2002;347:567-75.
- Veronesi U, Viale G, Path F, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251:595-600.
- Greco M, Agresti R, Cascinelli N. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000;232:1-7.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrences and 15-year survival: an overview on the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from de Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169:207-8.
- Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2011. doi: 10.1007/s10549-011-1486-2.
- Langer I, Guller U, Viehl C, Moch H, Wigh E, Harder F, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3366-74.
- Haid A, Knauer M, Koeberle T. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1180-5.
- Fan Y, Tan Y, Wu C. The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrences rates in breast cancer. *Ann Sug Oncol*. 2005;12:705-11.
- Chagpar A, Middleton L, Sahin A. Clinical outcome of patients with lymph node negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer*. 2005;103:1581-6.
- Carlo J, Grant M, Knox S. Survival analysis following sentinel lymph node biopsy: a validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18:103-7.
- Degnim A, Zakaria S, Boughey J, Sookhan N, Reynolds C, Donohue J, et al. Axillary recurrences in breast cancer patients with isolated tumors cells in the sentinel lymph node [AJCC NO(i+)]. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2685-9.
- Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen M, Climent F, Pla M, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:772-7.

20. Yegiyants S, Romero L, Haigh P, DiFronzo A. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node. *Arch Surg*. 2010;145:564-9.
21. Hwang R, Gonzalez A, Buchholz T. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007;110:723-30.
22. Lupe K, Truong PT, Alexander C, Speers C, Tyldesley S. Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12020.
23. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:LBA1003.
24. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol*. 1988;6:1076-87.
25. Pritchard KI, Trudeau ME, Chapman JV, Hanna W, Kahn H, Murray CA, et al. Prognostic variables in node-negative breast cancer: an all subset analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993;12:63-6.
26. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2011;6:e21030. doi: 10.1371/journal.pone.0021030.
27. Kim S, Sohn J, Koo J, Park S, Park H, Park B. Molecular subtypes and tumor response to adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology*. 2010;79:324-30.
28. Kyndy M, Sorensen F, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen H, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:1419-26.
29. Huber K, Carey L, Wazer D. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence and response to therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:204-10.
30. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschenes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124:187-94.
31. Voduc K, Cheang M, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen T, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
32. Guilén P, Carrasco L, Chávez A, Aguayo J. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp*. 2011;89:261-2.
33. Caudle A, Hunt K, Kuerer H, Meric F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American college of surgeons oncology group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2407-12.
34. Barrenger E, Coutant C, Flahault A. An axillary scoring system for predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91:113-9.
35. Pal A, Provenzano E, Duffy S. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95:302-9.
36. Van Zee K, Manasseh D, Bevilacqua J, Boolbol S, Fey J, Tan L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann J Surg Oncol*. 2003;10:1140-51.
37. Kohrt H, Olshen R, Bermas H. News models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008;8:66.
38. Gur A, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Soran A. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2009;208:229-35.
39. Alran S, De Rycke Y, Fourchotte V. 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;14:2195-201.
40. Parra R, Peer P, Ernt P, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:290-9.
41. Fisher B, Redmond C, Poisson R. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and tumorectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320:822-8.
42. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927-33.
43. Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, Komarnicky LT, Curran WJ, Christos PJ, et al. A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125:893-902.
44. Reed DR, Lindsley SK, Mann GN, Austin-Seymour M, Korssjoen T, Anderson BO, et al. Axillary lymph node dose with tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:358-64.
45. Orecchia R, Huscher A, Leonardi MC, Gennari R, Galimberti V, Garibaldi C, et al. Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes. *Br J Radiol*. 2005;78:51-4.
46. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:163-8.
47. Chung MA, DiPetrillo T, Hernandez S, Masko G, Wazer D, Cady B. Treatment of the axilla by tangential breast radiotherapy in women with invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184:401-2.
48. McCormick B, Botnick M, Hunt M, Petrek J. Are the axillary lymph node treated by standar tangent breast fields? *J Surg Oncol*. 2002;81:12-6.
49. Smitt MC, Goffinet DR. Utility of three-dimensional planning for axillary node coverage with breast-conserving radiation therapy: early experience. *Radiology*. 1999;210:221-6.
50. Takeda A, Shigematsu N, Ikeda T, Kawaguchi O, Kutsuki S, Ishibashi R, et al. Evaluation of novel modified tangential irradiation technique for breast cancer patients using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1280-8.
51. Schlembach P, Buchholz T, Ross M, Kirsner S, Salas G, Strom E, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:671-8.