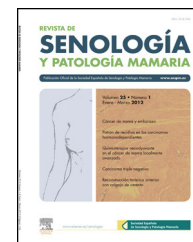




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



EDITORIAL

¿Se puede evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama precoz con ganglio centinela positivo?

Can axillary lymphadenectomy be avoided in patients with sentinel node-positive early breast cancer?

Hace 40 años el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama (CM) operable era la mastectomía tipo Halsted, independientemente de la extensión locorregional de la enfermedad. Su alta morbilidad con alta incidencia de linfedema de la extremidad, alteraciones de la función del brazo y de la imagen corporal y un mejor conocimiento del comportamiento de la enfermedad en el que se demostraba que un abordaje quirúrgico muy agresivo no era lo adecuado, ha relegado dicha técnica a los libros de historia de la medicina. Desde entonces los avances en el conocimiento de la biología del CM y la realización de estudios clínicos bien diseñados ha hecho que a la vez que la cirugía ha ido disminuyendo en agresividad se hayan desarrollado tratamientos complementarios locales como la radioterapia y sistémicos (radioterapia, quimioterapia y terapias biológicas) con los que con menor morbilidad local se consiguen mejores tasas de curaciones¹.

La linfadenectomía axilar (LA) ha tenido un doble papel en el manejo locorregional del CM, el tratamiento de la enfermedad ganglionar a ese nivel y el estadiaje. La afectación axilar y el número de ganglios axilares metastatizados es uno de los principales factores pronósticos y durante años la presencia o no de afectación axilar era el punto de separación entre administrar un tratamiento más agresivo o no. Hoy en día es más el perfil biológico el que determina qué tipo de tratamiento sistémico administrar^{2,3}. En pacientes con CM con enfermedad precoz y adenopatías no palpables, entre un 60-70% no tendrán afectación ganglionar en la linfadenectomía y dicho procedimiento solo les aporta morbilidad. La técnica del Ganglio Centinela como estadiaje de la afectación ganglionar en estas pacientes se ha convertido en estándar, tras ser avalada por estudios prospectivos bien diseñados randomizados para las pacientes con GC negativo, evitando la LA y es lo que se recomienda como práctica óptima en pacientes con un NO clínico^{4,5}. En las pacientes con afectación del GC la recomendación ha continuado siendo la realización de la LA hasta muy recientemente. Sin

embargo, alrededor de un 70% de estas pacientes no tienen afectación ganglionar en el resto de la axila. Con el fin de evitar la LA en estas pacientes se han desarrollado nomogramas predictivos sin que todavía ninguno se haya recomendado como estándar en las guías clínicas⁶.

En pacientes con CM precoz sin afectación clínica ganglionar tenemos hoy en día al menos 4 estudios randomizados que plantean evitar la LA en pacientes con NO clínico y GC positivo. El primero es el estudio del grupo ACOSOG, Z0011⁷, que aunque controvertido, ha supuesto un cambio de paradigma. En este estudio, las pacientes con CM cT1-2N0 con ganglio centinela positivo (hasta 2 ganglio afectados, con afectación macro o microscópica) y tratadas con cirugía conservadora más radioterapia (RT) se randomizaron a la realización de LA versus observación. En este estudio se incluyeron 891 pacientes de las 1900 previstas y su objetivo primario era la supervivencia global. El estudio se cerró antes de lo previsto por lento reclutamiento y un número de eventos menor que el previsto. Con un seguimiento de 6,8 años no se objetivaron diferencias en la supervivencia global (> 90% en las 2 ramas) y las tasas de recidiva axilar fueron menores al 1% en ambas ramas, a pesar de que en el grupo de LA un 27% tenían afectados otros ganglios axilares. El papel de la RT procedente de la radiación de la mama que pudiera haber tenido efecto en la axila está pendiente de revisión de los datos de los campos de RT. El siguiente estudio es el IBCSG 23-01⁸, en el que se randomizaron pacientes con CM cT1-2N0 con afectación del GC exclusivamente microscópica (< 2 mm, incluyendo la afectación celular aislada), tratadas con cirugía conservadora o mastectomía, a la realización de LA vs observación. La RT se administraba en la mama en los casos de cirugía conservadora y se permitía la RT de áreas ganglionares en los casos de la LA que tuviesen 4 o más ganglios positivos. El objetivo primario era la supervivencia libre de recidiva. Se incluyeron 934 pacientes de las 1960 previstas y el motivo de cierre prematuro fueron los mismos que los del estudio ACOSOG. En este estudio un 13% de

las pacientes con LA presentaron afectación axilar además del GC y en un 10% se realizó mastectomía. Con un seguimiento de 5 años tampoco se objetivaron diferencias y la tasa de recidiva regional fue solo del 1%. El siguiente estudio también realizado solo en pacientes con enfermedad micro-metastásica ganglionar es el estudio AATRM 048/13/2000, un estudio español, en pacientes con CM T<3,5 cm cN0 con afectación del GC solo microscópica y se randomizaban la realización de LA vs observación, siendo el objetivo primario la supervivencia libre de enfermedad⁹. En este estudio se incluyeron 247 pacientes y con un seguimiento de 5 años tampoco se objetivaron diferencias. El último estudio, muy importante por el número de pacientes y por el diseño, es el ensayo AMAROS, recientemente presentado en ASCO¹⁰. En él, se randomizaron pacientes con CM cT1b-2N0, tratadas con cirugía conservadora o mastectomía, con GC positivo a la realización de LA vs la administración de RT (axila niveles I + II + III + supraclavicular medial, 25x2 Gy o equivalente). Se permitía RT en los pacientes con La con 4 o más ganglios afectados. En este estudio el objetivo primario fue la recidiva axilar a los 5 años. Se incluyeron 1425 pacientes con GC positivo (de un total de 4806 cN0 registrados; se requerían 4766 registros para completar el estudio). En el grupo de LA un 33% presentó afectación ganglionar. Con un seguimiento mediano de 6,1 años no se objetivaron diferencias con una tasa de recidiva axilar a los 5 años menor del 2%. En todos estos estudios la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento sistémico con hormonoterapia y/o quimioterapia sin diferencia, en este aspecto, en ambas ramas. Una constante de todos ellos es que en el momento del diseño se preveían unas tasas de recidiva axilar o de supervivencia libre de recaída o global superiores a la que se ha presentado en el ensayo, quizá debido a un mayor uso y mejores tratamientos sistémicos que en el pasado. En todos ellos no se objetivaron diferencias ni en la recidiva local, ni regional, ni en la supervivencia libre de progresión ni en la global, con cifras de supervivencia global en todos ellos >90% y con muy bajas tasas de recidiva axilar (<2%). Además, otro objetivo muy relevante que se valoraba, como era la incidencia de linfedema, fue sistemáticamente menor en la rama sin LA.

Una de las críticas que se pueden realizar a todos estos estudios es que, por su tamaño muestral y los problemas de cierre prematuro en algunos, no tienen potencia suficiente para detectar diferencias pequeñas, mas aun cuando en la hipótesis de trabajo en todos ellos se partía de una tasa de eventos superior a la que luego se objetivó en las poblaciones de los ensayos. En el trabajo que se presenta en este número se revisa de una forma crítica y exhaustiva el estudio ACOSOG Z0011¹¹. Es importante realizar este tipo de análisis, sobre todo con estudios que suponen un cambio de paradigma. Tanto con el estudio ACOSOG Z0011 como en los otros hay que tener en cuenta los problemas que han tenido todos ellos. Sin embargo, son 3462 pacientes randomizadas, sumando los cuatro estudios, con tumores cT1-2N0 con GC + micro y macroscópico y esa información tiene un valor muy importante que hay que tener en cuenta.

Teniendo en cuenta las dificultades para realizar esos estudios, las diferencias no significativas y con resultados

prácticamente superponibles, no es viable repetirlos con las mismas premisas, así que lo más sabio seguramente será hacer un uso racional de la información que nos dan esos estudios. Con ellos podemos concluir que los pacientes con axila clínicamente negativa previo a la cirugía, con pN1mi en el GC seguramente no necesitan nada más y que los que tienen un pN macroscópico tienen unos resultados con RT que son comparables a la LA y con menor morbilidad. La cuestión, en estos últimos, es saber cuáles no necesitan RT en la axila o cómo conjugar la RT según los parámetros del estudio del grupo ACOSOG y los del estudio AMAROS.

Bibliografía

1. Jatoi I. The natural history of breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1999;79:949-60.
2. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *Surg Clin North Am.* 2013;93:429-44.
3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):606-16.
4. Ho AY, Cody HS. Which patients with sentinel node-positive breast cancer can avoid axillary dissection? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;2013:61-5.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III AB, Borduka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-20.
6. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:783-95.
7. Giuliano AE, 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;305:569-75.
8. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
9. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:120-7.
10. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, Meijnen P, Van De Velde Cornelis JH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol.* 2013;31, suppl; abstr BA1001.
11. Bayo Lozano E, Sanz Latiesas X, Martínez Arcelus F, Algara Lopez M. Irradiación de áreas ganglionares en pacientes sin linfadenectomía axilar. *Rev Senol Patol Mamar.* 2013;26:92-8.

Isabel Álvarez López
Hospital Universitario Donostia. Oncología Médica.
Donostia-San Sebastián. España
Correo electrónico:
ISABELMANUELA.ALVAREZ@osakidetza.net