



EDITORIAL

Manejo de la axila en el cáncer de mama: menos es más, más es menos o todo lo contrario



Management of the axilla in breast cancer: Less is more, more is less or the other way around

Los avances y las mejoras en los tratamientos locorregionales del cáncer de mama —cirugía y radioterapia— han contribuido decisivamente a disminuir las recidivas locorregionales, al tiempo que han influido en la disminución de las recidivas a distancia y han aumentado la supervivencia de las pacientes¹. Los resultados del metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG)², realizado sobre 17 estudios que incluyeron 10.801 mujeres, demostraron que la radioterapia disminuía significativamente el riesgo de recidiva, locorregional o a distancia, a los 10 años y la mortalidad por cáncer de mama a los 15 años. El mismo grupo en 2014³ publicó los resultados con un mayor seguimiento sobre datos de 8.135 mujeres; los resultados demostraron una reducción significativa en la probabilidad de recidiva locorregional y/o a distancia en aquellas mujeres con afectación ganglionar tumoral que fueron irradiadas. Estos beneficios se observaron en todos los grupos de pacientes, tanto en las pacientes con 1-3 ganglios afectados como en aquellas con metástasis en más de 4 ganglios. Los beneficios observados a 10 años se tradujeron en un aumento significativo de la supervivencia por cáncer de mama a los 20 años y fueron independientes de la administración o no de tratamiento sistémico. De acuerdo con los autores, «una muerte por cáncer de mama se evitaba a los 20 años por cada 1,5 recidivas evitadas durante los primeros 10 años tras la radioterapia».

Pese a este beneficio de la radioterapia ganglionar, desde hace un tiempo se cuestiona su papel, especialmente en el grupo con 1-3 ganglios afectados, atribuyendo la mejora del control local a los tratamientos sistémicos administrados⁴. A partir de la publicación de los estudios de Giuliano et al., la linfadenectomía axilar reglada se ha ido viendo progresivamente reemplazada por el estudio de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), lo que ha permitido evitar linfadenectomías innecesarias en pacientes pN0⁵. La publicación del estudio ACOSOG-Z0011 sugirió que la BSGC podría ser suficiente en pacientes con afectación ganglionar axilar, en

el contexto de una cirugía conservadora, sin necesitar la realización de linfadenectomía ni de radioterapia específica de las áreas ganglionares, ya que prácticamente todas las pacientes recibían tratamiento sistémico. Pese a las críticas cosechadas por este estudio, sus conclusiones fueron rápidamente aceptadas. Recientemente, un análisis más completo de la radioterapia utilizada en este estudio evidenció que, en más de la mitad de las pacientes, se empleó una técnica de irradiación buscando específicamente incluir el mayor volumen de los niveles ganglionares I y II, y que en un 20% de las pacientes se añadieron campos de radioterapia específicos para cubrir los niveles III y IV ganglionares, algo expresamente prohibido por el protocolo⁶.

Más recientemente el estudio AMAROS comparó la eficacia de la linfadenectomía quirúrgica frente a la radioterapia ganglionar («linfadenectomía radica») en pacientes con tumores de mama T1-2 sin adenopatías axilares palpables al diagnóstico, y en las que se encontraron uno o 2 ganglios centinelas positivos en la biopsia. Las conclusiones del estudio fueron que cualquiera de ambas modalidades proporcionaba un excelente control regional de la enfermedad. Sin embargo, la morbilidad asociada al tratamiento, linfedema en la extremidad, fue significativamente menor en el brazo aleatorizado a radioterapia⁷.

Finalmente, a finales de julio de 2015 se publicaron 2 estudios que pueden contribuir a establecer el tratamiento más adecuado para estas mujeres. El estudio NCIC-CTCG MA20 del *National Cancer Institute of Canada* analiza el papel de la radioterapia ganglionar regional en el cáncer de mama tratado con cirugía conservadora. El estudio aleatorizó a 1.832 mujeres a recibir radioterapia sobre las áreas ganglionares axilares, supraclavicular y mamaria interna ipsilateral tras una cirugía conservadora con linfadenectomía axilar frente a la cirugía exclusiva. Más del 85% de las pacientes incluidas presentaban en ambos brazos una afectación ganglionar axilar limitada pN1, aunque también se incluyeron pacientes con 4 o más ganglios positivos y

pacientes pNO con factores de alto riesgo. Con una mediana de seguimiento de 10 años, los autores observaron una mejoría significativa del control locorregional, de la supervivencia libre de diseminación a distancia y de la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes irradiadas, si bien no observaron diferencias en la supervivencia global⁸. Simultáneamente, el *European Organization for Research and Treatment of Cancer* ha presentado los resultados de un estudio multicéntrico fase III (EORTC 22922/10925) en el que 4.004 mujeres con tumores de mama de localización central o en cuadrantes internos —con independencia de presentar o no afectación ganglionar— o en cuadrantes externos y con afectación ganglionar fueron aleatorizadas a recibir radioterapia sobre la mama o la pared torácica frente al mismo tratamiento, incluyendo también la irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y mamaria interna ipsilateral. Con una mediana de seguimiento de 10,9 años, las pacientes que recibieron irradiación ganglionar presentaron cifras significativamente mayores de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis a distancia y supervivencia causa-específica. La supervivencia global a 10 años fue mayor en las pacientes que recibieron radioterapia ganglionar regional, bordeando la significación estadística ($p=0,056$)⁹.

A pesar de las diferencias existentes entre ambos estudios, los resultados muestran una tendencia uniforme que favorece la adición de radioterapia locorregional, incluyendo la irradiación de las áreas ganglionares en aquellas pacientes con afectación axilar. En ambos estudios, los resultados fueron independientes de la edad, del estatus hormonal del tumor o de la administración de tratamiento sistémico (91% de las pacientes en MA20, 84% de las pacientes en EORTC 22922/10925). Los 2 trabajos coinciden en destacar el beneficio que la radioterapia local y regional tiene sobre la disminución del riesgo de aparición de metástasis. Las razones del por qué un tratamiento local tiene efecto sobre la enfermedad a distancia no están por completo establecidas y podrían estar relacionadas con el efecto *abscopal* de la radioterapia, mediado por sus interacciones con el sistema inmune. Del mismo modo, en ambos se incluye la irradiación de la cadena mamaria interna ipsilateral, algo que ha sido, y continúa siendo, ampliamente debatido. Ninguno de los estudios demuestra una mayor tasa de recaídas en la cadena mamaria interna en las pacientes sin irradiación ganglionar (inferior al 1%), por lo que su beneficio podría deberse a la destrucción de focos de enfermedad subclínica que pudieran servir como fuente para la diseminación a distancia. Por último, ambos estudios describen una mejoría de la supervivencia global a 10 años en el grupo de pacientes que reciben radioterapia incluyendo las áreas ganglionares, aunque sin lograr alcanzar una significación estadística, si bien el estudio de EORTC 22922/10925 la bordea. Debemos recordar que los beneficios de la radioterapia local en los 2 grandes metaanálisis del EBCTCG se manifiestan a los 15 y 20 años de seguimiento, y no parece exagerado pensar que similar comportamiento pueda verse en estos 2 trabajos con un mayor seguimiento de las pacientes.

Los resultados recientemente publicados refuerzan el beneficio de la irradiación ganglionar en pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos. Sin embargo, también se nos plantean nuevos retos. La reciente adopción de técnicas como el *one step nucleic acid amplification* (OSNA)¹⁰,

que detecta metástasis mediante el estudio del número de copias de ARNm de CK19 en ganglios linfáticos, plantea si el beneficio de la radioterapia también es extensible a las pacientes con muy baja carga tumoral en estos ganglios¹¹. Estas nuevas técnicas ofrecen nuevas posibilidades de tratamientos más personalizados. Por otro lado, nuevos estudios son necesarios para analizar y, en la medida de lo posible, individualizar el tratamiento atendiendo no solo a la carga tumoral, sino también a los factores moleculares propios de cada tumor (receptores hormonales, Ki67, HER2), que pueden ayudar a diferenciar subgrupos con diferente nivel de riesgo y en los que sustituir la linfadenectomía quirúrgica por una «linfadenectomía rádica» pueda ser una opción a considerar¹².

En conclusión, teniendo en cuenta la bibliografía publicada, la ausencia de estudios que demuestren lo contrario y a la espera de los resultados de ensayos actualmente en marcha, en las pacientes con afectación ganglionar axilar es recomendable la irradiación de las áreas ganglionares, tal y como se define en el consenso español¹³, en las recomendaciones de expertos¹⁴ y en las guías internacionales.

Bibliografía

1. Bouganim N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: Implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:603–6.
2. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707–16.
3. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al., EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383:2127–35.
4. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:47–56.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391–8.
6. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3600–6.
7. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303–10.
8. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al., MA20 study investigators. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307–16.
9. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al., EORTC Radiation Oncology and Breast

- Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:317–27.
10. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Jiménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:43–53.
 11. Hoon DS, Bernet L, Cano R, Viale G. Molecular analysis of sentinel lymph nodes and search for molecular signatures of the metastatic potential of breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;58:180–92.
 12. Orlandi A, Franceschini G, Astone A, Masetti R, Barone C. AMAROS study overall survival in breast cancer subtypes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27:485–6.
 13. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013;15:766–73.
 14. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol*. 2011;29:1–3.
- Ángel Montero Luis^{a,c,*} y Manuel Algara López^{b,c}
^a *Oncología Radioterápica, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España*
^b *Oncología Radioterápica, Parc de Salut Mar, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España*
^c *Grupo Español de Oncología Radioterápica en Mama (GEORM), España*
- * Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: angel.monteroluis@gmail.com,
oncoangel@yahoo.com (Á. Montero Luis).