



Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario

Virgen de las Nieves

Granada

## TRATAMIENTO ACTUAL DE LA AXILA EN EL CANCER DE MAMA

*Laura Rodríguez García*

04/02/2021

### INTRODUCCIÓN

#### **Recuerdo fisiológico y anatómico de la mama**

La mama como unidad anatómica está constituida por tejido glandular (15 a 20 lóbulos que se subdividen en lobulillos y estos a su vez en acinos) tejido conectivo (que separa los lobulillos) y piel. La parte central de la mama la forma el complejo areola-pezones (CAP).

La mama presenta sus principales relaciones con la pared anterior del tórax y la cavidad axilar. Está ricamente inervada, a través de ramas de los nervios intercostales y del plexo braquial. También presenta una importante vascularización a través de ramas de la arteria subclavia, de la arteria axilar y de las arterias intercostales.

El drenaje linfático tiene una especial relevancia clínica, ya que se considera una de las principales vías de diseminación de los procesos tumorales de la mama. Los vasos linfáticos de la mama siguen habitualmente un trayecto paralelo a las venas para drenar principalmente en ganglios axilares (aproximadamente el 75%

del drenaje linfático de la mama) así como en ganglios de la cadena torácica interna.

Los ganglios axilares son de 20 a 40, que forman un grupo anterior (o pectoral), un grupo posterior (o subescapular), un grupo lateral (o humeral) un grupo central y un grupo apical. Sin embargo, desde el punto de vista quirúrgico, los ganglios axilares han sido agrupados en tres niveles (I, II y III) de acuerdo con su posición (de lateral a medial) respecto al músculo pectoral menor (1).

### **Historia del tratamiento del cáncer de mama**

En las últimas décadas, el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado de forma significativa desde Halsted, a finales del siglo XIX, cuando se recomendaba una cirugía lo más radical posible, hasta la actualidad donde la tendencia es a ser lo más conservadores posibles sin que ello suponga disminuir la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad (1).

- Teoría mecanicista de Halsted

Esta teoría sobre el comportamiento del cáncer de mama defiende que la enfermedad progresa desde el tumor inicial hacia la invasión progresiva de los ganglios linfáticos axilares, que actúan de barrera o filtro de la diseminación, para posteriormente alcanzar a través de las comunicaciones linfático-venosas la circulación general, y ocasionar metástasis a distancia. Esta visión motivó la agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama, de forma independiente a su estadio clínico. William Halsted introdujo la mastectomía radical en Estados Unidos en 1894, aunque casi todos sus casos fueron de tumores ya avanzados que exigían una resección amplia. La mastectomía radical de Halsted conllevaba la extirpación de ambos músculos pectorales, el vaciamiento linfático axilar, y de las fosas supraclavicular e infraclavicular. Sus resultados fueron muy superiores a todos los obtenidos hasta ese momento (2).

- Teoría del cáncer de mama como enfermedad sistémica (Fisher)

A finales de la década de los 60, Fisher demostró que los vasos linfáticos y los sanguíneos están estrechamente relacionados y que no son barreras efectivas para detener la propagación del tumor. También comprobaron que en los

ganglios linfáticos existían células linfáticas capaces de destruir células tumorales por lo que, cuando en el estudio anatomopatológico no se encontraba afectación ganglionar podía deberse a este motivo y no a que estuvieran libres de enfermedad, por lo que ya podría haber diseminación a distancia pese a encontrar ganglios negativos (2).

Hoy en día se considera que ambas hipótesis tienen sus limitaciones y que ninguna es completamente correcta. La realidad se puede asemejar más a una hipótesis intermedia, donde la invasión axilar precede a las metástasis a distancia en la mayoría de los casos y, aunque los ganglios no son barreras totalmente efectivas, no siempre que estos estén afectados debe existir diseminación sanguínea. Por otra parte, algunos pacientes con cáncer de mama presentan una enfermedad sistémica desde estadios muy tempranos de la enfermedad.

Por todo esto, en la actualidad, la afectación axilar (N), número de ganglios afectados, sigue siendo el factor pronóstico más importante, de forma que cuanto mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de tener una recaída. Este parámetro junto con el tamaño tumoral (T) y la existencia o no de metástasis (M) son fundamentales para establecer el estadiaje de la enfermedad, el pronóstico y el mejor tratamiento posible; a ello habría que sumar la revolución que han supuesto los avances en biología molecular para establecer subtipos de cáncer de mama con diferentes características en cuanto a respuesta al tratamiento y agresividad del tumor (luminal A, luminal B, Her2 o triple negativo).

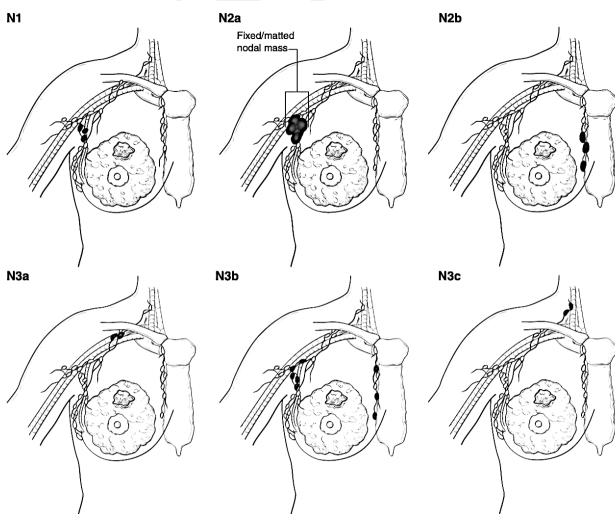
### **CLASIFICACIÓN DE LA AXILA EN EL CANCER DE MAMA (AJCC)**

La última actualización de la estadificación del cáncer de mama aceptada en todo el mundo corresponde a la 8a edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) realizada en el 2018.

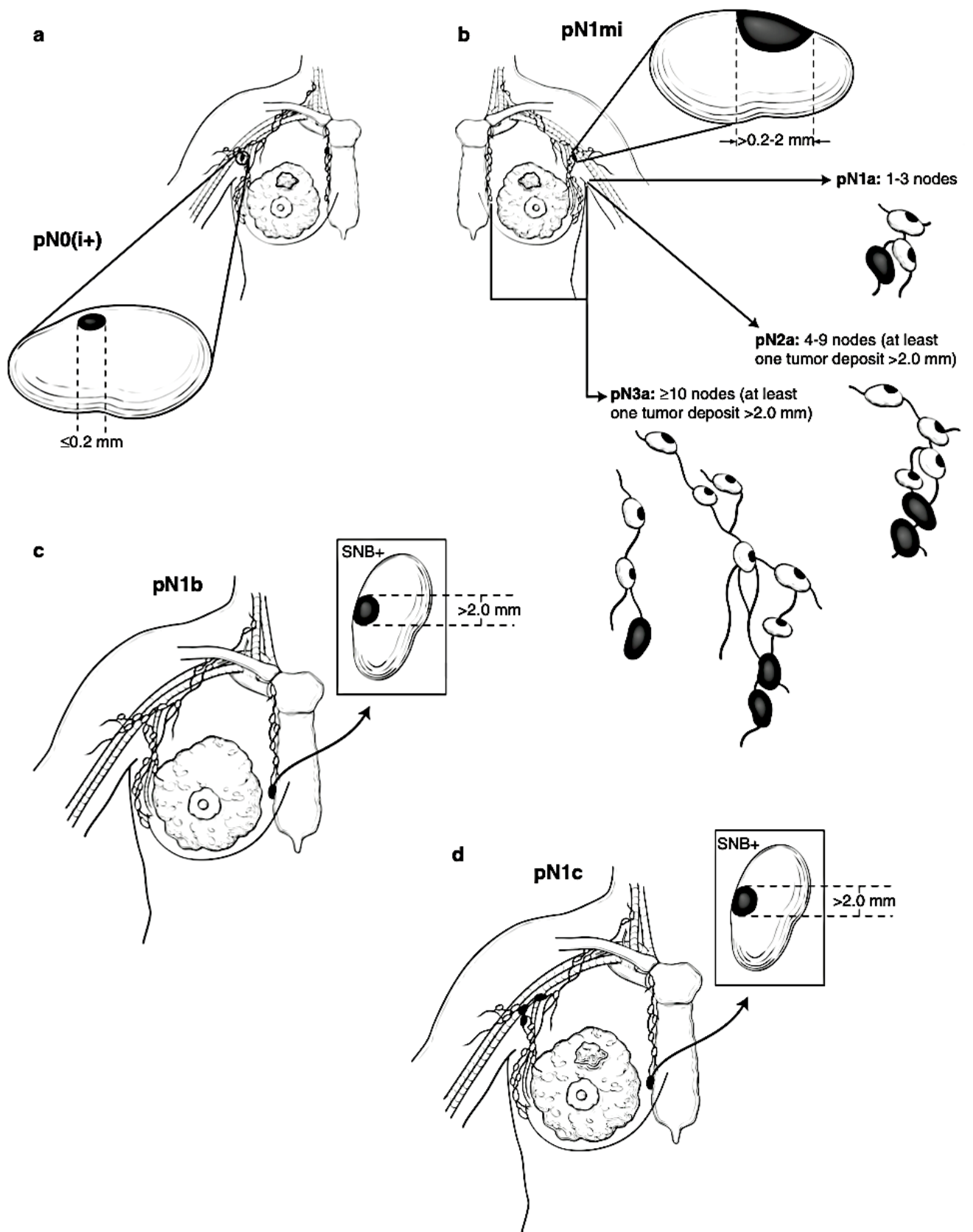
En cuanto a la clasificación de los ganglios linfáticos regionales (N), la clasificación de la AJCC varía dependiendo de si el hallazgo es clínico (exploración física o radiológico – excluyendo la linfoescintografía-) o patológico.

En el caso de ser clínico (cN) se incluyen los hallazgos radiológicos con alta sospecha de malignidad o sospecha de malignidad basada en hallazgos de PAAF; en este caso se deberá añadir como sufijo (f). La clasificación patológica (pN) es utilizada para la Biopsia selectiva del ganglio centinela sólo si está asociada a una estadificación del tumor primario mediante histología (pT) (3).

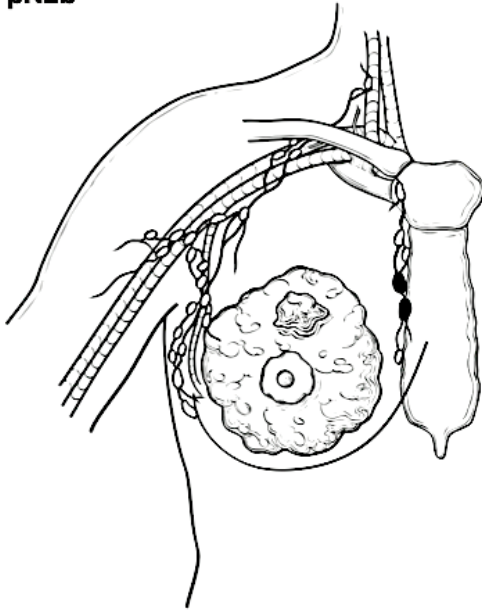
cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)



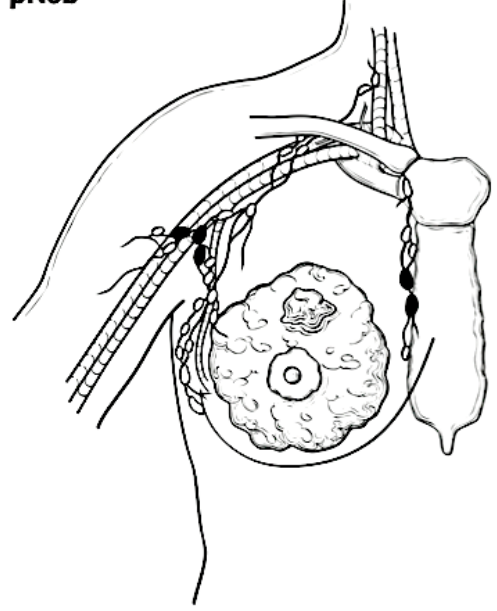
pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; <i>or</i> metastases in 1–3 axillary lymph nodes; <i>and/or</i> clinically negative internal mammary nodes with micrometastases <i>or</i> macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; <i>or</i> positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with <i>or</i> without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; <i>or</i> in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; <i>or</i> positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; <i>or</i> in more than three axillary lymph nodes and micrometastases <i>or</i> macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; <i>or</i> in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); <i>or</i> metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a <i>or</i> pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); <i>or</i> pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes



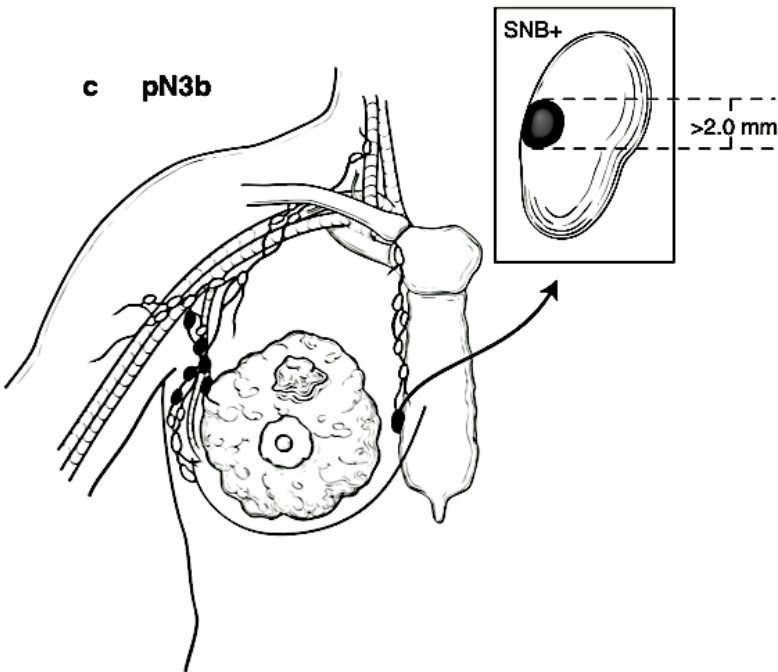
**a pN2b**



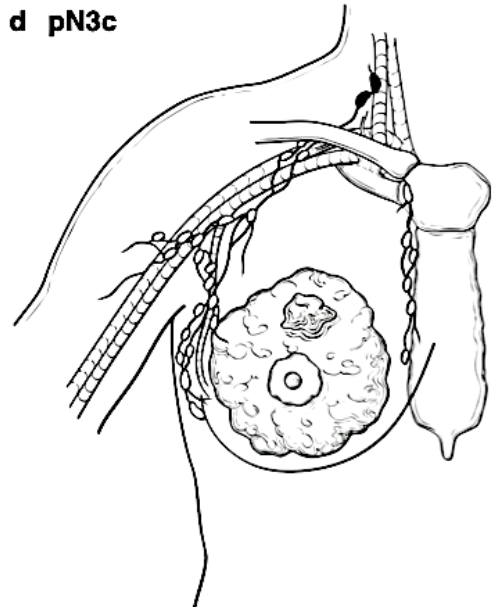
**b pN3b**



**c pN3b**



**d pN3c**



## **EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LOCO-REGIONALES**

Siguiendo la misma línea que el tratamiento de la mama, el tratamiento de la axila, a lo largo de los últimos 30 años, ha evolucionado hacia un tratamiento cada vez más conservador, reduciendo de esta forma la morbilidad sin que ello afecte a la supervivencia ni al intervalo libre de enfermedad.

Esta actitud ha sido favorecida por el diagnóstico cada vez más temprano del cáncer de mama, que ha ido progresivamente aumentando la proporción de pacientes con ganglios axilares libres de enfermedad. Este hecho sumado a la elevada morbilidad de la linfadenectomía axilar, hizo que se fueran buscando alternativas al vaciamiento axilar (2).

### **Linfadenectomía axilar**

Hasta los años 90 la linfadenectomía axilar (LA) fue el tratamiento standard para el control de la diseminación tumoral en el cáncer de mama.

Esta cirugía no solo es terapéutica (controla enfermedad locorregional y previene diseminación a distancia) sino que establece un diagnóstico (estado de la axila para clasificación TNM), un pronóstico (axila como mejor predictor de supervivencia) y establece la necesidad de terapias adyuvantes.

Su gran desventaja es la morbilidad que ocasiona: parestesias, parestias por lesión de nervios sensitivos (nervio intercostobraquial), lesiones vasculares, seromas y el linfedema crónico. El linfedema de miembro superior se produce en más de un 25% de las pacientes sometidas a linfadenectomía (aumentando hasta un 40% si reciben posteriormente radioterapia axilar) (4).

En la búsqueda para paliar esta morbilidad, el mayor avance lo supuso la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (primer ganglio que recibe el drenaje linfático aferente de un tumor primario). Se fundamenta en la hipótesis de diseminación ordenada del cáncer de mama en etapas a través del sistema linfático, en la que el tumor drena inicialmente hacia un determinado ganglio ubicado en un grupo ganglionar regional.

Menos de un 10% de las pacientes sometidas exclusivamente a biopsia selectiva de ganglio centinela desarrollarán linfedema crónico.

### **Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)**

El objetivo de la técnica es inyectar una sustancia alrededor de la lesión, que pueda ser absorbida por los capilares linfáticos, depositándose en el primer ganglio de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor. Esto permite identificarlo y extirparlo para su estudio histológico mediante una técnica mínimamente invasiva. Si este primer ganglio no está afectado cabe suponer que el resto de los ganglios de la axila están libres de enfermedad. Si, por el contrario, este primer ganglio está afectado, existen dos posibilidades, que el resto de axila esté afecta o que esté libre de enfermedad (2).

Para una correcta aplicación e impacto clínico, la técnica de la BSGC debe seguir un protocolo definido en las tres ramas que la integran (Radiología-Medicina Nuclear, Cirugía y Anatomía Patológica)(1).

Existe suficiente experiencia contrastada y publicada en guías nacionales e internacionales para aseverar que, especialmente mediante la técnica con utilización de radiotrazadores para la detección y la técnica OSNA para estudio molecular, la biopsia del GC es factible, eficaz y segura en la mayoría de escenarios clínicos que se plantean en el cáncer de mama (1).

Con un apropiado entrenamiento, se consigue un tasa de detección cercana al 97%, con una tasa de falsos negativos del 5% y una tasa de recurrencia muy favorable (4).

Sin embargo son pocas las indicaciones consensuadas de biopsia selectiva de ganglio centinela y, quedan aún, muchos escenarios clínicos para los que su aplicación está todavía en debate.

En el consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, celebrada en 2013 por la **Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM)**, concluían (5):

- Recomendaciones de realizar BSGC
  - Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
  - Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía o altamente sospechoso de carcinoma infiltrante por alguno de los siguientes criterios:
    - diámetro igual o mayor de 3 cm
    - palpable
    - alto grado histológico
    - Comedonecrosis
  - En el carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.
- No supone contraindicación
  - La realización de una biopsia escisional previa (tumorectomía previa), siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
  - Tumores multifocales o multicéntricos.
  - Gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. En estos casos está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
  - Casos de cirugía mamaria plástica de aumento o de reducción previa
  - Segundo GC en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con biopsia de GC previa), no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.

- Consideraciones especiales
  - En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante.
  - En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo. No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica.
- Criterios de exclusión o contraindicaciones de BSGC
  - Cáncer de mama infiltrante con ganglios metastásicos (N1-N2) confirmados mediante una prueba citológica.
  - Carcinoma inflamatorio (T4d).
  - Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
  - Carcinoma localmente avanzado con infiltración ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Existen ciertas discrepancias entre estas indicaciones y las propuestas en la última actualización de 2017 de la **Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)**. Se resumen en (6)(7):

- Recomienda BSGC en carcinoma intraductal cuando es mayor o igual a **5 cm (SESYPM mayor o igual a 3cm)**.
- Recomienda BSGC cuando ha habido una cirugía de la mama o axila anterior **(SESYPM no lo incluye como indicación, pero refiere que no supone contraindicación)**.
- Recomienda BSGC cuando ha recibido terapia neoadyuvante **(SESYPM no lo incluye como indicación y señala que esta practica, aunque aceptada, puede tener falsos negativos)**.

- No recomienda BSGC en tumores localmente avanzados **T3-T4** por falta de evidencia **(SESYPM si lo recomienda en los T3)**.
- No recomiendo BSGC en **gestantes** por falta de evidencia **(SESYPM no supone contraindicación estado de gestación ni lactancia)**.

### **Ganglio centinela positivo**

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de ARNm-CK19 en el estudio OSNA. De acuerdo con el sistema TNM de estadificación (8.a edición) y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los GC afectos deben ser clasificados de la siguiente forma, según el método de estudio (5):

- Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):  $\geq 2$  mm de diámetro sobre la laminilla. Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19:  $\geq 5.000$  copias.
- Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación): Tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido. Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19:  $\geq 250$ ,  $< 5.000$  copias.
- Células tumorales aisladas (pN0 [mol+]) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM de estadificación. Equivalencia en número de copias de ARNm- CK19:  $\geq 100$ ,  $< 250$  copias

Estudios recientes apuestan por una revisión de los criterios de linfadenectomía axilar según el diagnóstico del GC. Señalan que el valor «carga tumoral», expresada como número de copias de ARNm-CK19 tumoral en el GC, es más predictivo de afectación axilar que los grupos pronósticos definidos en el TNM-8. (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis) (8).

Se han realizado diversos ensayos clínicos para determinar qué hacer en caso de GC positivo.

El estudio con más impacto fue el realizado por The American College of Surgeons (Group Z0011) en 2011 (9). En este ensayo, se analizaron mujeres con cáncer de mama invasivo T1-T2 a las que se fuera a realizar cirugía conservadora, sin afectación clínica axilar y con GC positivo, excluyendo a aquellas que presentaban más de 3 ganglios positivos o invasión extracapsular. Las pacientes fueron agrupadas de forma aleatoria según el tratamiento a seguir: **linfadenectomía axilar versus BSGC**. Todas las pacientes (de ambos grupos) recibieron tratamiento sistémico adyuvante con radioterapia según protocolo. La supervivencia a los 5 años y el intervalo libre de enfermedad no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

A pesar de lo prometedor que parecía este estudio, había que interpretarlo de forma cuidadosa, pues el ensayo se concluyó con menos de la mitad de las pacientes estimadas (891 de los 1900 proyectados), por lo que no está claro cómo puede esto influir en el poder de significación de sus resultados (supervivencia y tiempo libre de enfermedad). Además, las pacientes incluidas fueron sólo aquellas a las que se les practicó una cirugía conservadora, siendo excluidas las pacientes a las que se les aplicó mastectomía, radioterapia parcial o total sobre la mama en posición de prono (donde la axila no está tratada) y quimioterapia neoadyuvante.

A raíz de este estudio se celebra el consenso de St Gallen de 2011 que, a pesar de las limitaciones del estudio ACOSOG Z0011, aceptó sus conclusiones, advirtiendo que el no vaciamiento ganglionar únicamente debería ceñirse estrictamente a los criterios de selección del estudio.

En 2013 se publica otro ensayo clínico en la misma línea que el anterior, el AMAROS EORTC trial. Éste incluye pacientes con tumores invasivos hasta 3 cm con axila clínica y ecográficamente negativa con resultado de la BSGC positivo. Las pacientes son aleatorizadas a dos tratamientos: la **linfadenectomía axilar versus la aplicación de radioterapia sobre la axila**. Este estudio concluye que la incidencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos cuando el GC tiene micrometástasis o células tumorales aisladas es del 18%, siendo no despreciable; y que el tratamiento mediante radioterapia axilar es adecuado en

cuanto a términos de control axilar de la enfermedad y morbilidad, en comparación con la linfadenectomía axilar. Sin embargo, en este estudio no se propone más tratamiento adyuvante, aunque se encuentren ganglios no centinelas metastásicos en las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, lo cual puede influir en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

**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.

Estos estudios, aunque prometedores, hay que interpretarlos con cautela, pues no son suficientemente robustos como para poder justificar no realizar una linfadenectomía en caso de metástasis en el GC.

Aún resultando el GC como metastásico varios estudios han demostrado que un amplio porcentaje (40-70%) no presentan enfermedad en el resto de ganglios axilares (9).

Se han realizado diversos estudios descriptivos que buscan factores de riesgo que permitan predecir la afectación metastásica en ganglios no centinelas axilares, cuando la BSGC es positiva. De esta forma, según qué variables clínico-patológicas presente la paciente, se podría determinar si pertenece a un grupo de riesgo o no, y, decidir si realizar la linfadenectomía (2).

Los resultados de los diferentes grupos de investigación han sido dispares y muchos no han podido ser validados en nuestra población. Algunos factores que pueden estar relacionados con la afectación de ganglios no centinelas son:

- Tamaño histológico del tumor
- Tamaño del foco metastásico en el GC

- Extensión extracapsular de la metástasis en el GC
- Número de GC positivos
- Grado histológico nuclear
- Tipo histológico del tumor primario
- Presencia de receptores de estrógenos y progesterona

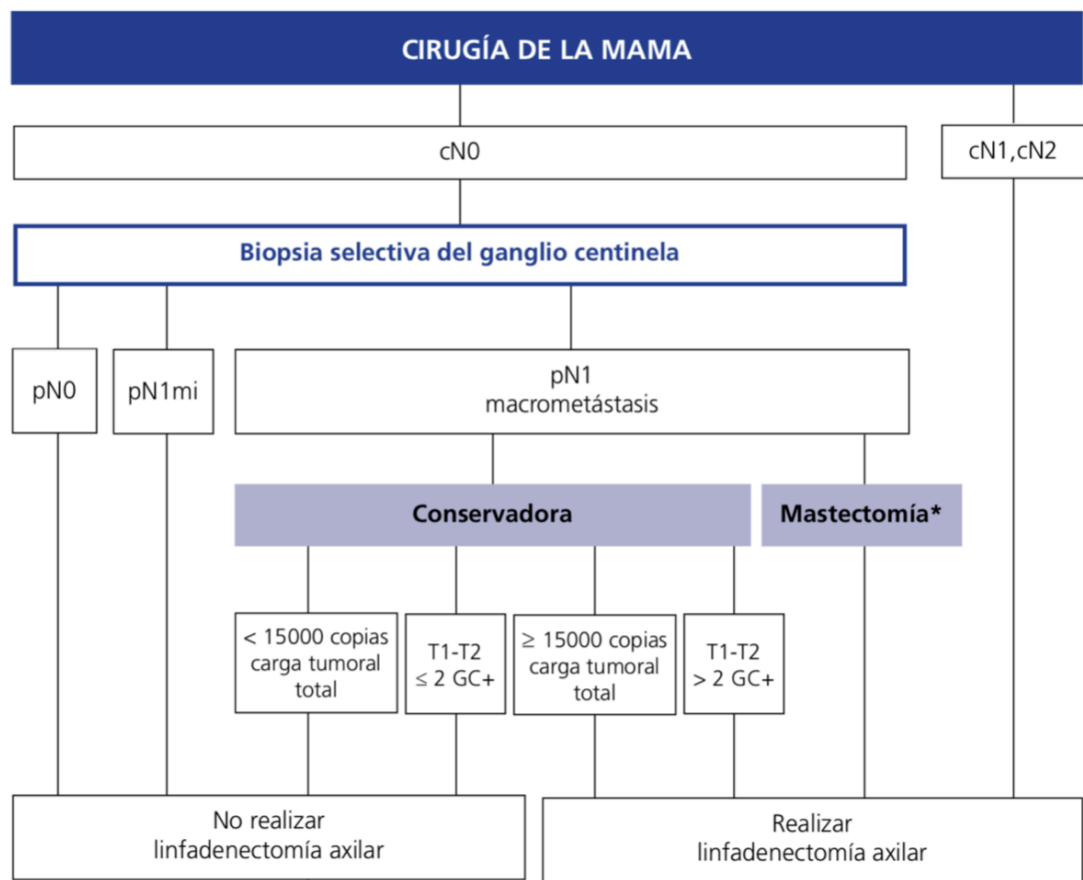
### **Ganglio centinela positivo y linfadenectomía axilar: indicaciones**

A día de hoy, la Oncoguía de la SEGO, nos dice que basándose en el estudio ACOSOG Z0011 y las recomendaciones de diferentes sociedades: SESP, ASCO, San Gallen, la conducta a seguir cuando el ganglio centinela resulta positivo es la siguiente:

- Evitar linfadenectomía:
  - Valoración con OSNA de alta carga tumoral total:
    - < 15.000 copias ARN m CK19
  - Valoración histopatológica:
    - Células aisladas o micrometástasis
    - Macrometástasis, si cumplen todos los criterios ACOSOG Z0011
      - Tumores T1-T2
      - ≤ 2 ganglios centinela metastásicos
      - No invasión de la grasa periganglionar
      - Cirugía conservadora de la mama
      - Radioterapia (RDT) convencional adyuvante sobre mama (Irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila)
      - Tratamiento sistémico adyuvante
- Realizar linfadenectomía:
  - Valoración con OSNA de alta carga tumoral total:
    - > 15.000 copias ARN m CK19
  - Valoración histopatológica
    - Macrometástasis en pacientes con mastectomía (De acuerdo con el estudio Amoros, en algunos casos y como alternativa a la

realización de una linfadenectomía axilar puede considerarse la realización de Radioterapia axilar.)

- Macrometástasis en pacientes con cirugía conservadora si:
  - Tumores > T2
  - > 2 ganglios centinela metastásicos
  - Invasión de la grasa periganglionar
  - Imposibilidad para la radioterapia postoperatoria de la mama
  - Quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante



\* En caso de mastectomía considerar RDT axilar de acuerdo con estudio Amoros

### BSGC y tratamiento sistémico de neoadyuvancia

- Pacientes cN0 que reciben neoadyuvancia

La quimioterapia neoadyuvante se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados (T3, T4, N2, N3), y cada vez más, se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables. Se estima que

el 22-35% pacientes sometidas a QT neo no presentarán enfermedad residual.

El momento de estadificar la axila en el contexto de tratamiento sistémico neoadyuvante suscitó en un principio discusión en la literatura entre los partidarios de hacer la BSGC antes de iniciar el tratamiento y los autores que abogaban por hacerla después.

Los partidarios de realizar la BSGC antes de la neoadyuvancia argumentaban que se conseguía una estadificación más real y precisa, con una tasa de detección y de FN equivalentes a los publicados en estadios iniciales. Sin embargo esto suponía realizar dos intervenciones quirúrgicas, con sus respectivas complicaciones posibles, lo que supondría retrasar el inicio de la QTneoadyuvante, y el aumento del número de linfadenectomías porque no se tiene en cuenta la posible respuesta axilar a la QTneoadyuvante.

En contraposición, los partidarios de realizar la BSGC después del tratamiento sistémico argumentaban a su favor que un alto porcentaje de pacientes tienen respuesta patológica completa. Dos estudios, el estudio NSABP 27 y el estudio GANEA, obtuvieron resultados prometedores realizando la BSGC después del tratamiento sistémico con QT neoadyuvante, identificando el 86,5% de GC con porcentaje de FN del 10,7%.

Finalmente, dos metaanálisis han demostrado que la BSGC post-tratamiento sistémico primario es técnicamente factible, y el resultado anatomopatológico del GC predice el del resto de la axila con una precisión comparable a la de la BSGC en pacientes con CM en estadios iniciales y la tasa de recaídas axilares es baja (1).

- Pacientes cN+ que reciben neoadyuvancia

En este contexto se han realizado 3 estudios prospectivos, que incluyeron pacientes principalmente con enfermedad cN1 y que examinan la precisión de BSGC post-neoadyuvancia; Son el estudio FNAC, el estudio SENTINA y el ACOSOG Z1071. La tasa de identificación fue más baja que en BSGC en estadios iniciales y la tasa de FN en cada uno de los ensayos superó el 10%

(límite considerado aceptable). Sin embargo, con el **uso de doble trazador** (isotopo y colorante), la **exéresis de 3 o más GC** y **marcando el ganglio afectado** durante la biopsia inicial para su extracción quirúrgica, la tasa de FN cayó uniformemente por debajo del 10% (11) (12) (13).

En el estudio ACOSOG Z1071 además señalan que aquellas pacientes que tras QT neoadyuvante presentan una pobre respuesta clínica o radiológica no sean sometidas a BSGC ya que se asocia significativamente a un fallo de identificación de GC.

El estudio SENTINA apunta que la tasa de FN es inversamente proporcional al numero de ganglios centinela hallados.

El estudio FNAC apunta con esta técnica se podrían evitar el 30% de las LA aún considerando positivo cualquier metástasis en el ganglio.

Las dificultades que se pueden plantear en la aplicación de esta técnica son la identificación y marcaje cuando hay varios ganglios afectos y la localización de al menos 3 ganglios axilares. Un factor asociado a una mejor tasa de fallo para identificar al menos 3 GC es el uso de isotopo y colorante de forma conjunta como trazadores (14).

Pero ¿cuáles son las tasas de recaída ganglionar en pacientes con cN positivos tratados solo con BSGC después de la neoadyuvancia?. Los ensayos clínicos no respondieron esta pregunta ya que en todos se completó la linfadenectomía. Pero dos pequeños estudios en los que no se completó la linfadenectomía no han observado recaídas axilares hasta el momento con un seguimiento de 61 y 9 meses respectivamente. Aunque estos resultados son prometedores, esperamos datos con números más grandes y un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

En la actualidad, y a la espera más resultados de estudios que se encuentran en curso, en caso de **BSGC con hallazgo de metástasis** (incluyendo células tumorales aisladas y micrometastasis) lo indicado es realizar linfadenectomía, ya que la BSGC + radioterapia adyuvante (AMAROS trial) solo está probada en

casos de estadios iniciales de la enfermedad y no es extrapolable a casos más avanzados. En un futuro próximo el AllianceTrial (que se está realizando actualmente) puede dar más información del manejo adecuado en estos casos (15).

### **MAPEO AXILAR REVERSO (ARM)**

A pesar de que la BSGC se diseñó para paliar las complicaciones de la linfadenectomía estudios han demostrado que el riesgo de linfedema después de BSGC es del 2 al 7%.

Klimberg propuso una hipótesis donde argumentaba que los cambios producidos en el sistema linfático de la axila en el cáncer de mama, ponían en riesgo a los vasos linfáticos eferentes provenientes del brazo durante la linfadenectomía o la BSGC.

Para evitar esto desarrolló la técnica denominada: mapeo axilar reverso, que consiste en la inyección de un colorante vital (colorante azul) en la superficie interna del brazo para ayudar a identificar y preservar los canales linfáticos procedentes del brazo durante la disección axilar o la BSGC. A la vez se realiza el mapeo axilar para identificar el ganglio centinela o grupo ganglionar axilar que, en este caso, se requiere extirpar para estudio de anatomía patológica.

Reportes iniciales de esta técnica, sugieren que los ganglios teñidos de azul no contienen depósitos tumorales, y su explicación se atribuye a que estos ganglios estarían recibiendo drenaje linfático únicamente del brazo, por lo tanto, podrían ser preservados durante la disección axilar por cáncer de mama sin la posibilidad de que quede enfermedad tumoral en la axila. El cruce entre ambos grupos ganglionares es raro, solo ocurrió en un 3.8% de las BSGC y en un 5.6% de las linfadenectomías. Cuando esto ocurre, la paciente se puede beneficiar de técnicas de microcirugía para reparar el defecto producido en el drenaje linfático del brazo.

## CONCLUSIONES

Se necesitan todavía más estudios para determinar el correcto manejo de la axila en el cáncer de mama, pero todo apunta hacia tratamientos cada vez más conservadores y personalizados para cada paciente, evitando la morbilidad de cirugías muy agresivas y utilizando nuevas técnicas reconstructivas.

Es necesario tener en cuenta a la hora de seleccionar a las pacientes la edad, el perfil hormonal, el tamaño y el grado histopatológico y la biología molecular para predecir la respuesta al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Poortmans PMP. Manual de Práctica Clínica en Senología. 4ª edición. Fundación española de Senología y Patología Mamaria, editor. 2019.
2. Guillén MP, Carrasco-González L, Aguayo-Albasini JL, Carrillo-Alcaraz A. El cáncer de mama en caso de ganglio centinela positivo. Rev Senol y Patol Mamar. 2014;200.
3. James TA, Vick L. Breast. Essentials of General Surgery and Surgical Specialties: Sixth Edition. 2018. 514–539 p.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194–220.
5. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez 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 Esp Patol. 2014;47(1):22–32.
6. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014;32(13):1365–83.

7. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561–4.
8. Piñero A, Ruiz G, Bernet L. Cuantificación de la carga tumoral en el ganglio centinela axilar positivo del cáncer de mama mediante técnica OSNA y su correlación con enfermedad axilar residual. Comunicación al III Symposium de Patología Molecular. Bilbao, Sep 2013.
9. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg*. 2004; 239: 859-65.
10. 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. 93.
11. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015; 261(3):547-552.
12. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-618.
13. Boileau JF, Poirier B, Batik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (3):258-264.
14. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted

axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.

15. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Metaanalysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-52.