



Original

Radioterapia axilar en la cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio temprano (estadio I y II)



Alejandra García Novoa^{a,*}, Benigno Acea Nebril^a, Inma Díaz^b, Sergio Builes Ramírez^a, Cristina Varela^a, Carmen Cereijo^a, Joaquín Mosquera Osés^a, Beatriz López Calviño^c y María Teresa Seoane Pillado^c

^a Unidad de Mama, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, La Coruña, España

^b Servicio de Radioterapia, Centro Oncológico de Galicia, La Coruña, España

^c Unidad de Estadística y Epidemiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de diciembre de 2015

Aceptado el 6 de abril de 2016

On-line el 30 de mayo de 2016

Palabras clave:

Cáncer de mama
Linfadenectomía axilar
Radioterapia axilar
Recidiva axilar
Cirugía conservadora

RESUMEN

Introducción: Diversos estudios clínicos analizan el tratamiento axilar en el cáncer de mama temprano debido a los cambios actuales en la indicación de la linfadenectomía axilar. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la radioterapia axilar en la supervivencia global y libre de enfermedad en mujeres con un carcinoma de mama en estadio inicial tratadas mediante cirugía conservadora.

Métodos: Estudio retrospectivo en mujeres con un carcinoma infiltrante de mama en estadios iniciales tratadas mediante cirugía conservadora. Análisis comparativo de las mujeres con afectación ganglionar y factores de riesgo asociados que recibieron radioterapia axilar frente a un grupo con afectación ganglionar de bajo riesgo sin tratamiento radioterápico. Se utilizó una regresión logística para determinar los factores que influían en la supervivencia y en la aparición de linfedema.

Resultados: Se incluyó a 541 mujeres, 384 (71%) sin afectación de ganglios linfáticos axilares y 157 (29%) con afectación de 1-3 ganglios axilares. Las pacientes con radioterapia axilar tenían un mayor número de ganglios metastásicos respecto a las no irradiadas ($1,6 \pm 0,7$ vs. $1,4 \pm 0,6$; $p = 0,02$). El grupo de mujeres con afectación ganglionar y radioterapia axilar tuvo una supervivencia global y libre de enfermedad a los 10 años similar a las pacientes sin irradiación de la axila (89,7 y 77,2%, respectivamente). La afectación de 3 ganglios incrementó 7 veces el riesgo de fallecer (HR = 7,20; IC 95%: 1,36-38,12). En el estudio multivariante, la linfadenectomía axilar fue el único factor de riesgo independiente de aparición de linfedema (HR = 22,22; IC 95%: 4,71-105,59; $p < 0,001$).

Conclusión: La recidiva axilar en el cáncer de mama en estadios I y II es un evento poco frecuente. En las enfermas con afectación axilar y factores de riesgo asociados, la radioterapia regional contribuye al control locoregional de la enfermedad con igual supervivencia global.

© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mag_1406@hotmail.com (A. García Novoa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.04.003>

0009-739X/© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Axillary radiotherapy in conservative surgery for early-stage breast cancer (stage I and II)

A B S T R A C T

Keywords:

Breast cancer
Axillary lymph node dissection
Axillary radiotherapy
Axillary relapse
Breast conserving surgery

Introduction: Several clinical studies analyze axillary treatment in women with early-stage breast cancer because of changes in the indication for axillary lymph node dissection. The aim of the study is to analyze the impact of axillary radiotherapy in disease-free and overall survival in women with early breast cancer treated with lumpectomy.

Methods: Retrospective study in women with initial stages of breast carcinoma treated by lumpectomy. A comparative analysis of high-risk women with axillary lymph node involvement who received axillary radiotherapy with the group of women with low risk without radiotherapy was performed. Logistic regression was used to determine factors influencing survival and lymphedema onset.

Results: A total of 541 women were included in the study: 384 patients (71%) without axillary lymph node involvement and 157 women (29%) with 1-3 axillary lymph node involvement. Patients with axillary radiotherapy had a higher number of metastatic lymph node compared to non-irradiated (1.6 ± 0.7 vs. 1.4 ± 0.6 , $P=.02$). The group of women with axillary lymph node involvement and radiotherapy showed an overall and disease-free survival at 10 years similar to that obtained in patients without irradiation (89.7% and 77.2%, respectively). 3 lymph nodes involved multiplied by more than 7 times the risk of death (HR = 7.20; 95% CI: 1.36 to 38.12). The multivariate analysis showed axillary lymph node dissection as the only variable associated with the development of lymphedema.

Conclusion: The incidence of axillary relapse on stage I and II breast cancer is rare. In these patients axillary radiotherapy does not improve overall survival, but contributes to regional control in those patients with risk factors.

© 2016 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cirugía conservadora en el cáncer de mama se fundamenta en el uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía. Diversos estudios han demostrado que la resección local de la mama asociada a su irradiación garantiza una supervivencia similar a la mastectomía¹⁻³, pero se desconoce la repercusión real de su aplicación en la axila. Por su parte, la irradiación de la pared torácica y la axila en mujeres mastectomizadas ha demostrado un beneficio en los periodos libres de enfermedad, especialmente en mujeres con más de 3 ganglios afectados^{4,5}. En la actualidad, existe controversia sobre la indicación de la radioterapia axilar en pacientes tratadas con cirugía conservadora y afectación de 1-3 ganglios axilares (N1) debido a 2 circunstancias. La primera, el cambio en la indicación de la linfadenectomía axilar (LA) en mujeres con afectación metastásica del ganglio centinela después de la publicación del ensayo clínico ACOSOG Z0011⁶. Esta circunstancia ha generado un grupo de enfermas N1 sin LA que reciben radioterapia de la mama, cuyos campos tangenciales incluyen el nivel I axilar, en las que se discute la necesidad o no de la radioterapia de todos los niveles axilares. La segunda, la publicación del estudio canadiense MA.20⁷ que demuestra una reducción de las recidivas axilares en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia axilar, sin una repercusión en la supervivencia global. Aunque las guías clínicas internacionales⁸ aceptan los criterios del ensayo Z0011 en la cirugía conservadora, persiste la controversia de si este grupo de pacientes deben complementar su tratamiento con radioterapia axilar.

El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la radioterapia axilar en la supervivencia global y libre de enfermedad de las mujeres con un carcinoma mamario en estadio inicial tratadas mediante cirugía conservadora. Asimismo, se analizaron factores de riesgo potenciales de linfedema en este grupo de pacientes.

Métodos

Pacientes. Estudio retrospectivo realizado entre octubre de 1999 y julio de 2015, que incluyó a mujeres con un carcinoma infiltrante de mama en estadios iniciales tratadas mediante cirugía conservadora y estadificación axilar mediante una biopsia de ganglio centinela (BGC) o LA. Se definió como estadios iniciales a los tumores en estadio I y II según la 7.^a edición de la Clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer⁹ y que se corresponden con tumores menores de 5 cm y sin afectación axilar o con afectación de 1 a 3 ganglios.

Se excluyó a las pacientes con afectación de 4 o más ganglios axilares, tumores T3-T4, metástasis a distancia al diagnóstico, carcinoma *in situ* o un carcinoma metacrónico en la misma mama. Igualmente, se excluyó a las pacientes tratadas mediante quimioterapia sistémica primaria, con mastectomía, con ausencia de radioterapia en la mama o por desconocimiento del esquema de radioterapia utilizado.

El estudio de extensión de la axila se realizó según el protocolo de la Unidad de Mama en cada periodo. Desde octubre de 1999 hasta diciembre de 2001 se realizó mediante una LA; a partir de diciembre de 2001 se practicó una BGC y solo una LA en aquellas pacientes con afectación del ganglio

centinela. Finalmente, desde febrero de 2010 hasta julio de 2015, se aplicaron los criterios del ensayo clínico ACOSOG Z0011⁶ y solo las mujeres con afectación metastásica de 3 o más ganglios centinelas o rotura capsular fueron tratadas con una LA.

El análisis del impacto de la radioterapia axilar en la supervivencia global de mujeres con un carcinoma de mama en estadio inicial se enfocó en el subgrupo de pacientes con afectación axilar N1 (1 a 3 ganglios) (fig. 1). Para el estudio del linfedema se incluyó a todas las pacientes con un carcinoma de mama en estadio inicial (N0 y N1) y se calcularon los factores de riesgo asociados para su aparición. En este análisis se incluyó a las mujeres N0, ya que se corresponden a un grupo de pacientes sin afectación ganglionar tratadas con una LA sin radioterapia axilar, que permite calcular el impacto real de la LA en el desarrollo de un linfedema, sin la asociación de otros factores de riesgo.

El estudio fue presentado y aprobado en el Comité Autonómico de Ética de la Investigación con el código de promotor Sentina 00-14.

Tratamiento quirúrgico. Se indicó una tumorectomía con remodelación local en mujeres con tumores menores a 3 cm y un patrón oncoplastico adaptado al tipo de mama y localización tumoral en las enfermas en las que se preveía una deformidad moderada/severa. La LA se realizó en los niveles I/II con preservación del pedículo neurovascular del músculo dorsal ancho y del nervio torácico largo.

Tratamiento radioterápico. Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron radioterapia de la mama mediante campos tangenciales a dosis de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy. En caso de realizar una sobreimpresión del lecho tumoral se aplicaron dosis entre 8 y 10 Gy adicionales, repartidos en 4 o 5 sesiones. Las mujeres que recibieron radioterapia axilar o en región supraclavicular recibieron dosis de 50 Gy en 25 sesiones, con una profundidad de 3 cm. La radioterapia axilar se indicó en mujeres con al menos uno de los siguientes criterios: rotura de la cápsula ganglionar, invasión linfovascular, grado 3 del sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson, afectación

de 3 o más ganglios o ausencia de expresión de receptores hormonales (fig. 1). En ningún caso se irradió la cadena mamaria interna. En todas las pacientes se realizó una revisión retrospectiva de su planificación radioterápica.

Tratamiento sistémico. Las pacientes con tumores que expresaron receptores hormonales recibieron terapia hormonal durante 5 o 10 años; las mujeres premenopáusicas, con tamoxifeno y las mujeres posmenopáusicas, con inhibidores de la aromatasa. Se indicó quimioterapia adyuvante según la decisión del Comité de Tumores de nuestro centro, utilizando las guías clínicas correspondientes a cada periodo⁸. Aquellas que precisaron tratamiento quimioterápico realizaron, en la mayoría de los casos, un esquema secuencial de 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida cada 3 semanas seguido de paclitaxel semanal durante 12 ciclos. Desde octubre de 2002 en aquellas pacientes con sobreexpresión de HER2 se prescribió trastuzumab cada 3 semanas durante un año.

Seguimiento. El seguimiento se realizó en la Unidad de Mama de nuestro centro durante los primeros 5 años y después se continuó anualmente en Atención Primaria. El examen físico y la analítica se realizaron cada 3-4 meses durante los 3 primeros años y cada 6 meses durante el cuarto y quinto años. El estudio mamográfico se realizó anualmente. Durante la exploración física de las pacientes, se realizó medición de los miembros superiores solo en aquellas pacientes con sintomatología o evidencia clínica de linfedema. Se definió como linfedema un incremento de al menos el 10% de la circunferencia del brazo o el antebrazo o un incremento mayor de 2 cm comparado con el contralateral en el mismo momento. La supervivencia global fue definida como el porcentaje de pacientes vivas a los 10 años desde el diagnóstico, momento en el que se incluyen en el estudio, hasta el fallecimiento, cualquiera que fuera la causa. Se definió supervivencia libre de enfermedad como el porcentaje de mujeres vivas y sin recaídas (recaídas locales, tumores contralaterales o metástasis a distancia) a los 10 años desde el diagnóstico. Todas las recaídas se confirmaron con histología.

Análisis estadístico. Para determinar la potencia del estudio se realizó el cálculo del tamaño muestral, estimando una incidencia de recaídas axilares del 2% a los 5 años^{6,7,10,11} con una precisión de 1,5% y un nivel de confianza del 95%; eran necesarias para este estudio 334 mujeres. Se realizó un análisis descriptivo de todas las pacientes incluidas en el estudio y posteriormente un análisis comparativo de las mujeres con afectación axilar y factores de riesgo (según los criterios antes mencionados) y que, por ello, recibieron radioterapia axilar o región supraclavicular, frente al grupo de mujeres con afectación ganglionar axilar de bajo riesgo en las cuales no se indicó tratamiento radioterápico regional.

El análisis descriptivo de todas las variables se realizó expresando las variables cuantitativas como media \pm desviación típica y las variables cualitativas como valor absoluto y porcentaje. Se realizó un estudio univariado de las variables asociadas a la radioterapia axilar, las recaídas locorregionales y a distancia, y el linfedema. La asociación de las variables cualitativas se realizó con el test de chi-cuadrado. La comparación de medias, tras comprobar la normalidad, con el test t de Student o U de Mann-Whitney, según procediera. Se realizaron modelos multivariados de regresión logística para determinar los factores de riesgo para linfedema.

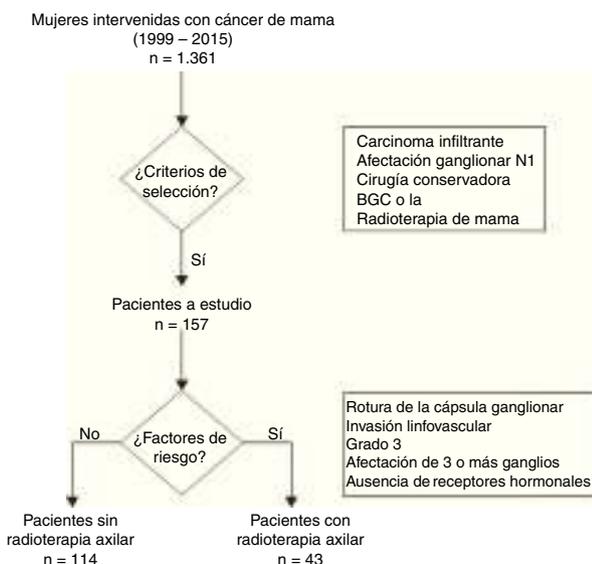


Figura 1 – Algoritmo que muestra la selección de las pacientes para el estudio de supervivencia.

Se estudió la probabilidad de recidiva (loco regional o a distancia) en el seguimiento y la supervivencia global del cáncer de mama, con las curvas de Kaplan-Meier, junto con el test de log rank. Se utilizaron modelos univariantes y multivariantes de regresión de Cox para las variables supervivencia global y linfedema.

Resultados

Un total de 1.361 mujeres fueron intervenidas durante el periodo a estudio, de las cuales 541 cumplieron los criterios de inclusión y 820 fueron excluidas. En el grupo a estudio, 384 pacientes (71,0%) no presentaron afectación de ganglios linfáticos axilares frente a 157 mujeres (29,0%) que mostraron afectación de 1 a 3 ganglios axilares. Un total de 47 pacientes (8,7%) recibieron radioterapia de la axila, de las cuales 43 pacientes (91,5%) presentaban afectación axilar (N1). El seguimiento medio del grupo a estudio fue de 7,3 años (desviación típica $\pm 4,5$) y de 5,8 ($\pm 4,8$) años para las mujeres N1.

Características de las pacientes. Se indicó radioterapia axilar en 43 de las 157 pacientes con afectación ganglionar (27,3%) (tabla 1) y en 4 de las 384 mujeres (1,0%) sin afectación axilar. Las pacientes con radioterapia de la axila presentaron un mayor tamaño tumoral, un estadio tumoral más avanzado, una mayor media de ganglios axilares aislados y positivos respecto a las pacientes no irradiadas, diferencias que fueron estadísticamente significativas. El estudio de las pacientes N1 demostró un mayor número de ganglios metastásicos en las pacientes irradiadas respecto a las no irradiadas ($1,6 \pm 0,7$ vs. $1,3 \pm 0,6$; $p = 0,02$). Las indicaciones más frecuentes de radioterapia de la axila fueron la rotura de la cápsula ganglionar (39,5%) y un grado tumoral elevado (32,6%). La mitad de las pacientes irradiadas (46,9%) presentaban un ganglio centinela afectado sin LA y se corresponden con pacientes en las que se adoptaron los criterios del estudio Z0011. Por el contrario, la mayoría de las pacientes con ganglio centinela afectado que no recibieron radioterapia axilar ni LA presentaban una micrometástasis (33 de 44 mujeres); solo una paciente con micrometástasis realizó LA y radioterapia axilar por presentar una rotura capsular del ganglio centinela a nivel de la micrometástasis.

Eventos y supervivencia. La tabla 2 muestra los eventos ocurridos durante el seguimiento en las pacientes N1. Durante el seguimiento se diagnosticaron recidivas mamarias en 11 pacientes (5 pacientes en el grupo N1 y 6 pacientes N0) y tumores metacrónicos de mama contralateral en 14 mujeres (3 en el grupo N1 y 11 pacientes en el N0), lo que supone una incidencia actuarial a 10 años del 2,1 y del 3,3%, respectivamente. La incidencia de recidivas y tumores contralaterales fue similar para las pacientes N1 con y sin radioterapia axilar. No se observaron recidivas axilares durante el periodo a estudio.

Un total de 40 mujeres (7,4%) fallecieron durante el seguimiento, aunque solo 18 pacientes (3,3%) murieron a causa de su cáncer de mama; 8 de estas pacientes (5,1%) en el grupo N1. Otras 5 mujeres fallecieron por tumores no relacionados con su proceso senológico. La supervivencia global a los 10 años en las pacientes N0 fue de 95,9% (IC 95%:

Tabla 1 – Características clinicopatológicas de las pacientes con afectación entre 1 y 3 ganglios axilares (N1)

	Radioterapia axilar (n = 43)	Sin radioterapia axilar (n = 114)	p
Edad (años)*	58,3 \pm 12,2	56,5 \pm 11,9	0,40
Tamaño tumoral (cm)*	1,9 \pm 0,9	1,8 \pm 0,9	0,48
Tamaño tumoral**			0,17
Tmic	0 (0%)	0 (0%)	
T1	30 (69,8%)	81 (71,1%)	
T2	11 (25,6%)	33 (29,0%)	
Tx	2 (4,7%)	0 (0%)	
Ganglios axilares aislados*	10,6 \pm 9,3	11,7 \pm 8,7	0,47
Ganglios positivos*	1,6 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6	0,02
Micrometástasis**	8 (18,6%)	44 (38,6%)	0,09
Ganglios positivos**	0 (0%)	0 (0%)	0,02
0	21 (48,8%)	83 (72,8%)	
1	16 (37,2%)	22 (19,3%)	
2	6 (14,0%)	9 (7,9%)	
3			
Estadio TNM**	0 (0%)	0(0%)	0,23
IA	6 (14,0%)	24 (21,1%)	
IB	26 (60,5%)	58 (50,9%)	
IIA	9 (20,9%)	32 (28,1%)	
IIB	2 (4,7%)	0 (0%)	
No valorable			
Perfil molecular**			0,72
Luminal A	15 (34,9%)	45 (39,5%)	
Luminal B Her2–	17 (39,5%)	30 (26,3%)	
Luminal B Her2+ Her2 +	1 (2,3%)	5 (4,4%)	
Triple negativo	1 (2,3%)	3 (2,3%)	
No válido	3 (7,0%)	11 (9,7%)	
Receptores**	6 (14,0%)	20 (17,5%)	
Estrógeno + Progesterona +	36 (83,7%)	91 (79,8%)	0,65
Tipo de cirugía**	27 (62,8%)	82 (71,9%)	0,23
Tumorectomía	26 (60,4%)	64 (56,1%)	
Oncoplastia	15 (36,6%)	51 (44,3%)	
Cirugía axilar**			0,24
BGC	20 (46,5%)	42 (36,5%)	
BGC + LA	20 (46,5%)	54 (47%)	
LA	3 (7%)	19 (16,5%)	
Quimioterapia**	38 (88,4%)	84 (73,7%)	0,05
Hormonoterapia**	36 (83,7%)	92 (80,7%)	0,66
Anticuerpos**	2 (4,7%)	4 (3,5%)	0,74
Radioterapia**			
Mama	434 (100%)	114 (100%)	–
Boost en mama	22 (51,2%)	50 (43,9%)	0,52
Supraclavicular	26 (60,5%)	2 (1,8%)	<0,001

BGC: biopsia de ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar.

* Variables cuantitativas presentadas como media y desviación típica.

** Variables cualitativas presentadas en número y porcentaje.

94,6-97,2%) y de 89,1% (IC 95%: 82,3-96,5%) en las pacientes N1. El grupo de mujeres con afectación ganglionar y radioterapia axilar mostró una supervivencia global a los 10 años del 89,7% (IC 95%: 85,4-94%), similar a la obtenida por las pacientes sin irradiación de la axila (fig. 2). En las enfermas con afectación

Tabla 2 – Eventos durante el seguimiento en las pacientes N1

	Radioterapia axilar (n = 43) n (%)	Sin radioterapia axilar (n = 114) n (%)	p
Recidiva en la mama	1 (2,3)	4 (3,5)	0,909
Metacrónico contralateral	0 (0)	3 (2,6)	0,283
Recidiva axilar	0 (0)	0 (0)	–
Metástasis a distancia	1 (2,3)	8 (7,0)	0,259
Muertes			0,491
Cáncer de mama	1 (2,3)	7 (6,1)	
Otros tumores	0 (0)	0 (0)	
Otras causas	1 (2,3)	1 (0,9)	
Linfedema	2 (4,7)	12 (10,5)	0,249
Neuralgia	1 (2,3)	4 (3,5)	0,707

Variables presentadas en número de pacientes y porcentaje.

ganglionar sin radioterapia axilar se evidenció una mayor incidencia de metástasis a distancia y muertes por cáncer de mama, diferencias que no fueron estadísticamente significativas. En las mujeres con afectación ganglionar no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a 10 años entre el grupo con irradiación axilar (77,2%; IC 95%: 67,5-86,9%) y el grupo sin radioterapia de la axila (84,3%; IC 95%: 79,6-89%) (fig. 3).

Una vez finalizado el estudio univariado, se realizó un modelo de regresión de Cox multivariado para estimar la supervivencia global de las pacientes con afectación axilar que incluía las variables LA, radioterapia axilar y número de ganglios afectados. No se demostraron diferencias significativas de riesgo de muerte durante el seguimiento en las variables LA e irradiación de la axila. Por el contrario, el número de ganglios afectados se mostró como un factor de riesgo independiente para una menor supervivencia. Así, la afectación de 2 ganglios axilares incrementó el riesgo de muerte en 4,7 veces (HR = 4,71; IC 95%: 0,99-22,51); y la afectación de 3 ganglios multiplicó por 7 el riesgo de fallecer

respecto a presentar solo un ganglio positivo (HR = 7,20; IC 95%: 1,36-38,12) (tabla 3).

Factores de riesgo de linfedema. Un total de 24 (4,45%) mujeres presentaron linfedema del miembro superior durante el seguimiento (tabla 4). La media de tiempo desde la cirugía hasta el diagnóstico del linfedema fue de 24,6 meses ($\pm 6,0$). El estudio univariante identificó la afectación ganglionar, la realización de una LA, el número de ganglios axilares extirpados y el número de ganglios afectados como variables relacionadas con la aparición de linfedema. Se realizó un modelo de regresión de Cox multivariado para estimar la incidencia de linfedema que incluyó las variables LA, radioterapia axilar y número de ganglios afectados. Este estudio identificó la LA como el único factor de riesgo para desarrollar un linfedema (HR = 22,22; IC 95%: 4,71-105,59; $p < 0,001$) (tabla 5).

Discusión

Diversos ensayos clínicos han analizado el impacto del tratamiento axilar en la mujer con cáncer de mama en estadios iniciales (tabla 6). De estos estudios se pueden extraer 3 conclusiones principales.

La primera, la recidiva axilar es un evento poco frecuente en las pacientes sin afectación ganglionar (N0) o con afectación limitada en la axila (N1), ya que su incidencia oscila entre el 0 y el 3,6%^{6,12}. Estos resultados contrastan con los ensayos realizados en mujeres con afectación masiva axilar (N2, N3) en las que el riesgo de recidiva locorregional se eleva al 22-26%, y disminuye al 5-12% con la radioterapia axilar, tal como evidencian los estudios canadiense⁴ y danés⁵.

La segunda conclusión es que la enfermedad residual axilar no evoluciona, necesariamente, a la recidiva axilar. Dos hechos evidencian esta circunstancia. El primero, en los estudios de validación de la BGC las tasas de falsos negativos de la BGC no concuerdan con la incidencia esperada de recaídas axilares, ya que tanto el ensayo de Milán¹², como el NSABP32¹³ y el ensayo GIVOM¹⁴ reflejan recaídas axilares del 0,2% pese a de presentar tasas de falsos negativos del 4,6, 9,8 y 7,3%, respectivamente. El segundo hecho hace referencia a la baja incidencia de recaídas axilares en mujeres con afectación metastásica del ganglio centinela en quienes no se ha realizado LA. Los estudios ACOSOG Z0011⁶, AATRM 048¹¹ y IBCSG 23-01¹⁵ han demostrado recaídas axilares inferiores al 2,5% a pesar de índices de enfermedad residual del 27, 13 y 13%, respectivamente.

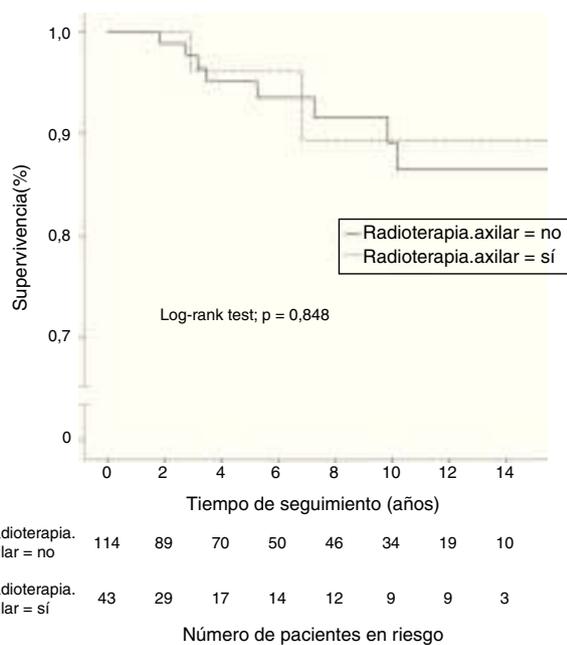


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier en las que se compara la supervivencia global de los pacientes N1 con o sin radioterapia axilar.

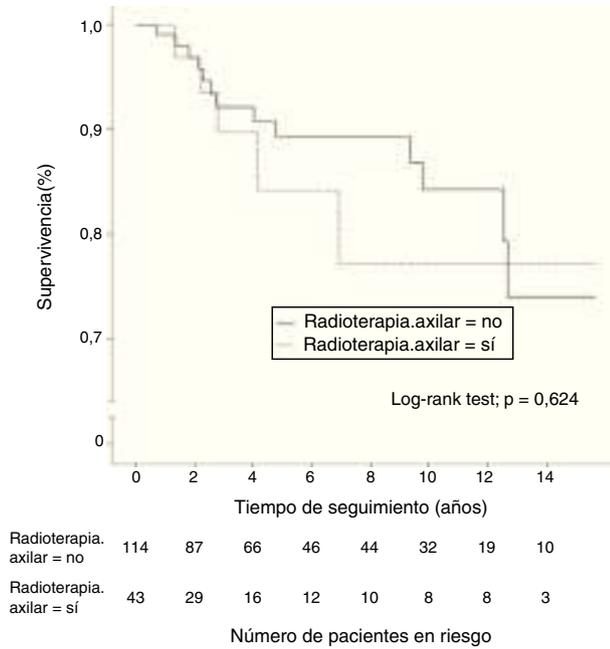


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier en las que se compara la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes N1 con o sin radioterapia axilar.

Finalmente, la tercera conclusión de estos ensayos clínicos es que la LA o radioterapia axilar no influyen en la SG de la mujer con cáncer de mama. Así, en las pacientes N0 y N1mic la LA no mejora la SG respecto a la BGC^{11,13}, y en las enfermas N1 la LA tampoco la modifica respecto a la BGC⁶ ni la radioterapia axilar respecto a la LA7. Nuestro estudio refleja unos resultados similares, la SG y la supervivencia Libre de enfermedad (SLE) a los 10 años en las pacientes N1 fue del 89,7 y del 82,6%, respectivamente, sin diferencias significativas entre pacientes irradiadas y no irradiadas.

El tratamiento axilar en la mujer con cáncer de mama se planifica en función de la etapa clínica de la enfermedad y de los hallazgos histológicos en el tumor primario y en los ganglios axilares. Las pacientes N0 no requieren tratamiento complementario en la axila. En nuestra experiencia este grupo de pacientes no realizaron LA ni radioterapia axilar sin observar recaídas axilares, a pesar de que la tasa de falsos negativos en nuestra fase de validación para BGC (6,8%) nos permite prever un total de 24 mujeres con enfermedad residual en la axila que no progresaron a recaída axilar. Por

Tabla 3 – Modelo multivariante de regresión de Cox para el análisis de la supervivencia global en pacientes N1

	HR (IC 95%)	p
Linfadenectomía axilar	0,72 (0,07-6,89)	0,772
Radioterapia axilar	1,64 (0,33-8,09)	0,543
Ganglios infiltrados:		0,05
2 ganglios	4,71 (0,99-22,51)	0,052
3 ganglios	7,20 (1,36-38,12)	0,20

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

Tabla 4 – Análisis univariado de los factores asociados a la aparición de linfedema

	Linfedema (n = 24)	Sin linfedema (n = 517)	p
Tamaño tumoral*	1,9 ± 1,1	1,6 ± 0,8	0,05
Estadio T** n (%)			0,19
T1mic	1 (4,2)	11 (2,1)	
T1	15 (62,5)	406 (7,9)	
T2	8 (33,3)	95 (18,4)	
Tx	0 (0)	5 (0,9)	
Estadio N** n (%)			0,001
N0	10 (41,7)	374 (72,3)	
N1	14 (58,3)	143 (27,7)	
Ganglios extirpados*	17,8 ± 9,2	5,6 ± 7,4	<0,001
Ganglios afectados*	0,9 ± 0,9	0,4 ± 0,7	0,001
Linfadectomía axilar** n (%)			<0,001
Sí	21 (87,5)	125 (24,2)	
No	3 (12,5)	392 (75,8)	
Radioterapia axilar** n (%)			0,90
Sí	2 (8,3)	45 (8,7)	
No	22 (91,7)	472 (91,3)	
Radioterapia supraclavicular** n (%)			0,17
Sí	3 (12,5)	28 (5,4)	
No	21 (87,5)	489 (94,6)	

* Variables cuantitativas presentadas como media y desviación típica.

** Variables cualitativas presentadas como número y porcentaje. La p en negritas son las variables con diferencias estadísticamente significativas.

su parte, las pacientes con afectación ganglionar N2-N3 precisan de un vaciamiento ganglionar y de la radioterapia axilar para alcanzar un control locorregional adecuado.

Finalmente, las mujeres con afectación limitada de los ganglios axilares (N1) constituyen el grupo de discusión sobre la conveniencia o no de establecer tratamientos complementarios a la BGC. Para este grupo con afectación del ganglio centinela se proponen 3 alternativas: el seguimiento, la LA o la radioterapia axilar. La primera opción es válida para las pacientes con afectación micrometastásica del ganglio centinela (N1mic) ya que el ensayo clínico español AATRM048¹¹ y el italiano IBCSG 23-01¹⁵ diseñados para este grupo de pacientes han demostrado una incidencia similar de recidivas regionales sin impacto en la supervivencia general. En nuestro estudio la mayoría de las pacientes con afectación del ganglio centinela

Tabla 5 – Análisis de regresión de Cox multivariante de factores predictores de linfedema

Característica	HR (IC 95%)	p
Linfadenectomía axilar	22,29 (4,71-105,59)	<0,001
Radioterapia axilar	1,19 (0,25-5,69)	0,820
Ganglios infiltrados:		0,497
1 ganglio	0,74 (0,23-2,31)	0,598
2 ganglios	2,04 (0,58-7,19)	0,268
3 ganglios	0,88 (0,11-7,37)	0,906

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

Tabla 6 – Resultados de los ensayos clínicos que han analizado el impacto del tratamiento axilar sobre la supervivencia global y libre de enfermedad

Ensayo clínico	Año	Estadio clínico	Afectación ganglionar	Tratamiento evaluado	Recidiva axilar en %	Enfermedad residual axilar en %	Supervivencia global
NSABP 04 ²²	1977	I	cN0	LA	19	40	No beneficio
Ragaz Trial (4)	1997	II, III	N1, N2, N3	RTP	22 vs. 12	-	0,05
DBCG 82 ⁵	1997	II, III	N1, N2, N3	RTP	26 vs. 5	-	Beneficio
Milan Trial ¹²	2003	I	N0	LA	0	4,6	No beneficio
NSABP 32 ¹³	2007	I	N0	LA	0,2	9,8	No beneficio
GIVOM Trial ¹⁴	2008	I	N0	LA	0,2	7,3	-
ACOSOG Z0011 ⁶	2010	I	N1	LA	1,8 vs. 3,6	27,3	No beneficio
AATRM 048/13/2000 ¹¹	2013	IB	N1mic	LA	2,5 vs. 1	13	No beneficio
IBCSG 23-01 ¹⁵	2013	IB	N1mic	LA	1 vs. 0,2	13	No beneficio
AMAROS ¹⁷	2014	II	N1	LA vs. RTP	0,5 vs. 0,1	33	No beneficio
MA20 ⁷	2015	I, II, III	N0, N1, N2	LA vs. RTP	2,5 vs. 0,5	-	No beneficio
EORTC 22922 ²³	2015	I, II, III	N0, N1, N2, N3	RTP	1,9 vs. 1,3	-	No beneficio

que no realizaron LA ni radioterapia axilar corresponden a las mujeres con micrometástasis, sin que se observasen recaídas a medio plazo. Por su parte, las pacientes con afectación macrometastásica del ganglio centinela constituyen el grupo de discusión para su manejo regional. Los resultados del estudio ACOSOG Z0011⁶ proponen la observación en este grupo de pacientes tratadas con cirugía conservadora y afectación macrometastásica de hasta 2 ganglios centinela, basándose en que los campos tangenciales mamarios incluyen el nivel I axilar y proporcionan un control adecuado del proceso, circunstancia que no se da en mujeres con una mastectomía. No obstante, la revisión de la planificación radioterápica de las pacientes que participaron en este ensayo clínico¹⁶ describe que al menos un 17% de las pacientes recibieron un campo adicional en la región supraclavicular/axilar, posiblemente por factores de riesgo relacionados con el tumor y la paciente. Por su parte, el estudio MA.20⁷ demostró una mejoría del control regional tras la radioterapia axilar en las mujeres con afectación de 1 a 3 ganglios axilares y con factores de riesgo para la recaída, aunque no demostró mejora en la SG. Al igual que los ensayos Z0011 y MA.20^{6,7}, nuestro estudio se centra en mujeres en etapas tempranas de la enfermedad y cirugía conservadora de mama, que constituyen un grupo homogéneo para el análisis del control locoregional. Los criterios para la radioterapia axilar en nuestras enfermas con afectación de 1 a 3 ganglios axilares han sido similares al estudio MA.20⁷, lo que ha permitido un control locoregional adecuado para este grupo de mujeres sin evidenciar recaídas axilares durante el seguimiento. Por el contrario, tras la aprobación de los criterios Z0011, a las pacientes con afectación del ganglio centinela sin factores de riesgo para la recaída se les ha propuesto observación con una buena evolución a medio plazo. En nuestra opinión es oportuna la radioterapia axilar en aquellas mujeres con factores de riesgo y afectación del ganglio centinela sin LA, ya que tanto el MA.20⁷ como el AMAROS¹⁷ avalan su utilización y demuestran un buen control regional del proceso y una menor tasa de linfedemas respecto a la LA.

Diversos estudios^{18,19} describen la aparición de la mayoría de los linfedemas en los primeros 48 meses e identifican la radioterapia axilar y la LA como factores de riesgo para el linfedema, con una incidencia cercana al 40% cuando se asocian ambos tratamientos²⁰. Nuestro estudio evidenció una incidencia menor de linfedemas (5%) debido a su diseño

retrospectivo, lo que sin duda condiciona una infraestimación de esta secuela. En nuestra experiencia solo se identificó la LA como factor de riesgo para la aparición de linfedema pero no la radioterapia axilar ni la asociación de ambos tratamientos. El estudio AMAROS¹⁷ evidencia unos resultados similares con una tasa menor de linfedemas en las pacientes con RA sin LA, por ello, parece lógico complementar el tratamiento regional de las pacientes con afectación limitada de la axila con RA y así disminuir la indicación de la LA y la aparición de linfedemas.

En los próximos años el estudio POSNOC²¹ proporcionará información sobre el valor de la LA y la RA en mujeres con afectación macrometastásica del ganglio centinela ya que aleatorizará a estas mujeres para observación, LA y RA.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones debido a su carácter observacional. Por un lado, la ausencia de recaídas axilares durante el seguimiento impide identificar los factores de riesgo para su aparición y para la supervivencia libre de enfermedad. Igualmente, el tamaño de la muestra no es suficiente para detectar el riesgo relativo de recaída axilar que presenta el grupo sin radioterapia axilar. Por otro lado, el carácter retrospectivo del estudio conlleva una infraestimación en la incidencia del linfedemas en nuestra serie que es inferior a la evidenciada en los estudios prospectivos.

En conclusión, las mujeres con cáncer de mama con afectación ganglionar N1 tratadas con cirugía conservadora presentan una incidencia baja de recaídas axilares. En este grupo de enfermas la irradiación axilar no mejora la supervivencia general, pero contribuye al control regional en aquellas pacientes con factores de riesgo y afectación limitada de los ganglios axilares.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347:567-75.

2. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1993;328:1587-91.
3. Clark Rm, Whelan T, Levine M. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1659-64.
4. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal woman with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337:956-62.
5. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337:949-55.
6. Giuliano A, McCall L, Betisch P, Withworth P, Blumen Cranz 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.
7. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. (Ma.20). Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307-16.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. Versión 1.2014. 2014. [consultado 15/11/2014]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. Nueva York, NY: Springer. 2010.
10. Van Roozendaal LM, de Wilt JHW, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: A Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer.* 2015;15:610.
11. 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.
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FR, Luini A, Zurrída S, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
13. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-8.
14. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247:207-13.
15. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
16. 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.
17. 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.
18. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:500-15.
19. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselear LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: A meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16:1959-72.
20. Kissin MW, Querci della RG, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 1986;73:580-4.
21. Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases. *Clin Oncol.* 2015;27:692-5.
22. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer.* 1977;39:2827-39.
23. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, van Linbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:317-27.