Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

CIR ESP. 2017;95(9):503–512

CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia

Revisión de conjunto

Estado actual del tratamiento de la axila en la cirugía primaria del cáncer de mama: Revisión sistemática de su impacto en la supervivencia

Alejandra García Novoa * y *Benigno Acea Nebril*

Unidad de Mama, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 4 de diciembre de 2016
Aceptado el 31 de agosto de 2017
On-line el 14 de octubre de 2017

Palabras clave:
Micrometástasis
Macrometástasis
Linfadenectomía axilar
Radioterapia axilar
Tratamiento axilar

RESUMEN

La biopsia de ganglio centinela (BGC) y los criterios ACOSOG-Z0011 han modificado el tratamiento axilar en la cirugía primaria del cáncer de mama. Por esto se realiza una revisión sistemática de los estudios que valoran el impacto del tratamiento axilar en la supervivencia. La búsqueda mostró 6.891 artículos potencialmente elegibles, de los cuales, 23 ensayos clínicos y 12 metaanálisis publicados entre 1980 y 2017 cumplieron los criterios del estudio. La revisión desveló que la linfadenectomía axilar (LA) puede ser omitida en pacientes pN0 y pN1mic, sin comprometer la supervivencia. En pacientes pN1, se propone no tratar la axila o sustituir la LA por radioterapia axilar (RA). Las principales limitaciones de este estudio es que los ensayos son antiguos, no utilizan terapias dianas ni categorizan el riesgo de recaída. En conclusión, el tratamiento axilar puede ser suprimido en pacientes sin afectación metastásica o con micrometástasis del ganglio centinela. No obstante, no hay evidencia para establecer una recomendación de tratamiento axilar en las pacientes con afectación ganglionar N1, por lo que precisan de un análisis individualizado de sus factores de riesgo.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment of the axila in breast cancer surgery: Systematic review of its impact on survival

Keywords:
Micrometastases
Macrometastases
Axillary lymph node dissection
Axillary radiotherapy
Axillary treatment

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy and ACOSOG-Z0011 criteria have modified axillary treatment in breast cancer surgery. We performed a systematic review of studies assessing the impact of axillary treatment on survival. The search showed 6891 potentially eligible items. Of them, 23 clinical trials and 12 meta-analyses published between 1980 and 2017 met the study criteria. The review revealed that axillary lymph node dissection (ALND) can be omitted in patients pN0 and pN1mic, without compromising survival. In patients pN1 it is proposed not to treat the axilla or replace ALND for axillary radiotherapy. The main limitations of this

* *Autor para correspondencia.*
Correo electrónico: maria.alejandra.garcia.novoa@sergas.es (A. García Novoa).
http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.08.004
0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

study are the inclusion of old tests that do not use therapeutic targets and lack of risk categorization of relapse. In conclusion, axillary treatment can be avoided in patients without metastatic involvement or micrometastases in the sentinel lymph node. However, there is no evidence to make a recommendation of axillary treatment in N1 patients, so individualized analysis of patient risk factors is needed.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante los últimos años hemos asistido a un cambio en la toma de decisiones para el tratamiento adyuvante en la mujer con cáncer de mama. Antaño, la estadificación de la enfermedad basada en el tamaño del tumor y en la afectación ganglionar constituían los elementos para la elección del tratamiento locorregional y sistémico. En la actualidad, los factores biológicos del tumor son la base para la selección del tratamiento sistémico, de tal forma que la elección de los fármacos queda casi exclusivamente limitada a las características inmunohistoquímicas o genéticas del tumor[1-4]. Por el contrario, la decisión del tratamiento axilar no ha experimentado esta evolución y, por ello, la estadificación axilar continúa siendo el factor clave para la indicación de una linfadenectomía axilar (LA) o una radioterapia axilar (RA). Actualmente está decisión es controvertida, por diferentes motivos. El primero, ensayos clínicos (EC)[5-10] antiguos con grupos seleccionados de pacientes han indicado que el tratamiento axilar no tiene impacto en la supervivencia global (SG). El segundo, otros ensayos[11-13] demuestran que la LA puede ser suprimida en un grupo seleccionado de mujeres con afectación micrometastásica del ganglio centinela (GC) sin comprometer la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG. Finalmente, algunos EC[14,15] han demostrado la no inferioridad de la RA frente a la LA en mujeres con GC metastásico, con menor incidencia de linfedema. Estos hechos han condicionado unas modificaciones en la táctica del tratamiento axilar en mujeres con afectación N1 (de 1 a 3 ganglios).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para analizar el impacto del tratamiento axilar (LA, RA) en la cirugía primaria del cáncer de mama, con la finalidad de establecer recomendaciones clínicas.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, la Librería Cochrane y Google Académico introduciendo las palabras: «linfadenectomía axilar», «radioterapia axilar» y «micrometástasis», asociadas a las palabras «cáncer de mama». La búsqueda se formuló de acuerdo con el modelo «PICOS», en donde P: mujeres con cáncer de mama y cirugía primaria; I: linfadenectomía axilar; C: RA o seguimiento; O: SG y morbilidad; S: ensayos clínicos y metaanálisis. Se utilizó la metodología PRISMA[16]. Se realizó la búsqueda de los EC en evolución en la página www.clinicaltrials.gov.

Criterios de inclusión y exclusión: se incluyen los EC que han analizado la SG con al menos 5 años de seguimiento medio, así como los metaanálisis de calidad que comparan los tratamientos axilares publicados entre 1980 y el 2017 en español o inglés. La población a estudio son mujeres con cirugía primaria de su enfermedad (Tis-T4a, N0-N3, M0). Finalmente, se incluyen en esta revisión aquellos EC en evolución que analizan el impacto del tratamiento axilar en la supervivencia, con la finalidad de discutir las líneas de investigación futuras. Se excluyeron estudios duplicados, publicados en otros idiomas y aquellos que, por su metodología, tiempo de seguimiento o número de pacientes incluidos no se consideraron relevantes. De igual forma, se excluyeron los EC y metaanálisis que no informaron de la SG o que incluyeron a pacientes con quimioterapia neoadyuvante o carcinoma de mama metastásico (estadio IV).

Dos revisores (BA y AGN) examinaron los títulos y los resúmenes de las referencias detectadas en la búsqueda para identificar las publicaciones potencialmente elegibles. Se obtuvo el texto completo de los artículos seleccionados a través de la lectura del título/resumen y se aplicaron los criterios de selección para revisar cada ensayo. Los 2 revisores evaluaron de forma independiente cada uno de los ensayos potencialmente elegibles para su inclusión en la revisión y las discrepancias se resolvieron mediante discusión y, por acuerdo mutuo, se eligieron aquellos de mayor importancia. Se seleccionaron los EC y metaanálisis que analizan el tratamiento axilar en la cirugía primaria del cáncer de mama. Finalmente, se realizó un análisis crítico para establecer recomendaciones para la práctica clínica. El nivel de evidencia y recomendación se ha establecido según los criterios de la U. S. Preventive Service Task Force[17].

Resultados

Un total de 6.891 artículos fueron potencialmente elegibles, de los cuales 359 estaban duplicados. Después de la lectura del título o del resumen se excluyeron 5.873 estudios no relacionados con el tema y 535 fueron excluidos: 35 por ser retrospectivos, 108 por ser estudios observacionales; 335 por opinión o con metodología incorrecta y 57 por estar publicados antes de 1980. Un total de 23 EC y 12 metaanálisis fueron incluidos para la revisión sistemática (fig. 1). La búsqueda identificó 13 EC en marcha que estudian el tratamiento axilar en distintos escenarios clínicos.

Linfanedectomía axilar en pacientes sin afectación ganglionar (N0)

Se identificaron 7 EC que analizaban el impacto de la LA en la SG de pacientes sin afectación clínica de la axila (cN0)

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

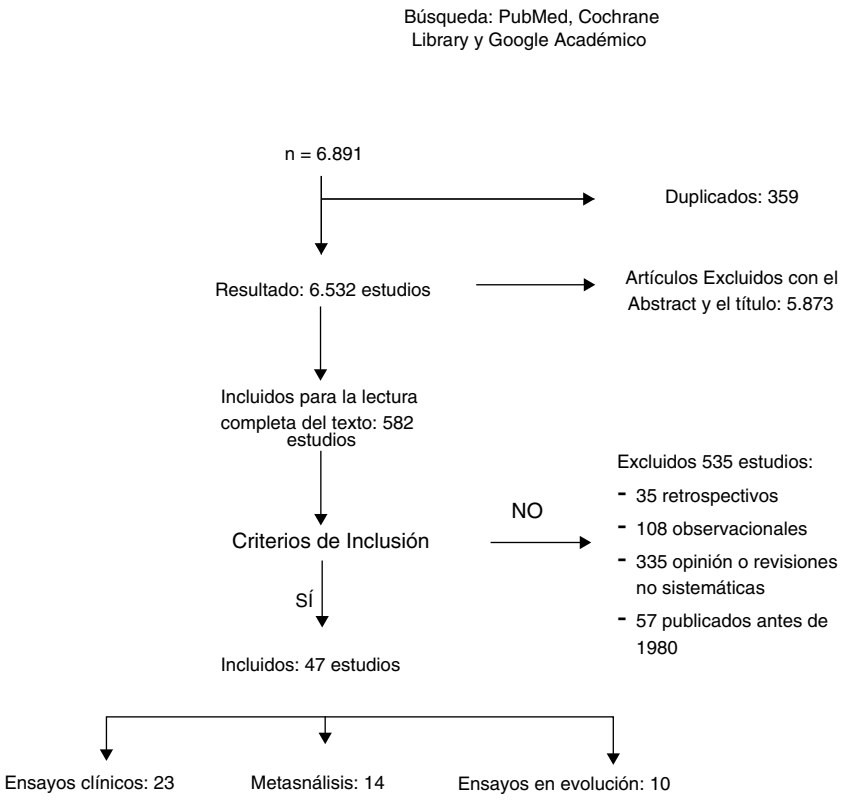

Figura 1 – Diagrama de flujo para la selección de los estudios incluidos.

previamente a la introducción de la biopsia de ganglio centinela (BGC)[6,18,19]. Cuatro de ellos[9,10,18,19] compararon la LA con el seguimiento y no evidenciaron diferencias significativas en la SG de ambos grupos después de un seguimiento medio de al menos 5 años. No obstante, 2 de estos EC[9,10] solo incluyeron a pacientes ancianas. Otros 2 EC compararon la LA frente a la RA[6-8]. Uno de ellos, de Cabanes et al.[7], describe un beneficio significativo de la LA, sin embargo, en el seguimiento a largo plazo (180 meses), este beneficio desaparece. Finalmente, el estudio NSABP B-04 aleatorizó a los pacientes con mastectomía a LA, RA y seguimiento, sin evidenciar beneficios en la SLE ni SG en pacientes con axila clínicamente negativa (cN0) sin una LA (tabla 1).

Tres EC[20-22] que incluyen más de 7.000 pacientes han comparado la BGC frente a la LA en las pacientes sin afectación patológica de la axila (pN0) y evidencian una incidencia similar de recidivas axilares y SG, con menor morbilidad en las pacientes con BGC (tabla 1).

Tres metaanálisis recogen los resultados de estos estudios[23-25]. Los metaanálisis de Sanghani et al.[23] y de Rao et al.[24] no demuestran beneficio de la LA en la SG de las pacientes sin afectación clínica de la axila (cN0). Por el contrario, el metaanálisis de Orr[25] describe un beneficio del 5% en la supervivencia de mujeres con una LA. Sin embargo, este estudio presenta 2 limitaciones: en primer lugar, se incluyen pocos pacientes con tumores T1a y, por ello, la extrapolación de estos resultados puede ser inadecuada, ya que actualmente un gran número de pacientes presentan tumores no palpables. En segundo lugar, ninguna paciente recibió quimioterapia adyuvante, lo que podría influir en la reducción del riesgo evidenciado en el metaanálisis (tabla 2). Finalmente, la revisión de la Cochrane de 2017[26] evidencia similar SG en pacientes tratadas con una BGC y aquellas con una LA.

Linfadenectomía axilar en pacientes con afectación del ganglio centinela

Micrometástasis (pN1mic). Dos EC[11,12] comparan la LA frente a la observación en pacientes con afectación micrometastásica de la axila en la cirugía conservadora y la mastectomía. En ambos EC el seguimiento medio de 5 años no mostró diferencias significativas en la SLE ni en la SG entre ambos grupos, por lo que los autores concluyen que la LA puede omitirse en mujeres con afectación micrometastásica del GC (tabla 1).

Macrometástasis (pN1). El ensayo ACOSOG-Z0011[13] es el único que analiza de forma específica el beneficio de la LA en mujeres con macrometástasis del GC. Este estudio incluyó mujeres con hasta 2 GC metastásicos (44,8% con micrometástasis) intervenidas mediante cirugía conservadora y radioterapia, aleatorizadas a seguimiento o LA. Los datos actualizados de este EC con un seguimiento medio de 9,25 años[27] muestran una incidencia similar de recaídas axilares (BGC: 1,5% y LA: 0,5%) y SG en ambos grupos, sin diferencias en las recaídas regionales entre las pacientes con radioterapia de los 3 niveles ganglionares y las que solo recibieron campos tangenciales. Los autores concluyen que, en un grupo de mujeres con carcinoma de mama en estadio precoz y afectación del GC, se puede omitir la LA (tabla 1). Algunos autores han señalado que este estudio presenta ciertas

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla 1 – Ensayos clínicos que analizan el impacto del tratamiento axilar (LA y RA) sobre la supervivencia global

Ensayo clínico	TE	NE	Estadio clínico	N.° de pacientes	Afectación ganglionar	Tratamiento evaluado	Recidiva axilar en %	E. residual axilar en %	TS	SG
N0 clínico (cN0)										
NSABP B-04[5]	ECR, MC	I	I y II	1.665	cN0 y cN1	N0: LA vs. RA vs. seguimiento; N1: LA vs. RA	19	40	36 m	Sin beneficio
Johansen[6]	ECR	I	I, II y III	666	cN0 y N1	LA vs. RA	-	-	25 a	Sin beneficio
Cabanes[7]	ECR	I	I	658	cN0	LA vs. RA	-	21	54 m	Beneficio
Louis-Sylvestre[8]	ECR	I	I	658	cN0	LA vs. RA	1 vs. 3	21	180 m	Sin beneficio
Borgstrom[19]	ECR	I	I y II	195	cN0	LA + RA vs. seguimiento	-	29	5,5 a	Sin Beneficio
Agresti[18]	ECR	I	I	565	cN0	LA vs. seguimiento	9	28,7	127 m	Sin beneficio
Martelli[9]	ECR	I	I	219	cN0	LA vs. seguimiento	1,8 vs. 0	23	60 m	Sin beneficio
IBCSG 10-93[10]	ECR	I	I	473	cN0	LA vs. seguimiento	2	28	6,6 a	Sin beneficio
Zurrida[40]	ECR	I	I	435	cN0	RA vs. seguimiento	1	-	46 m	Sin beneficio
N0 patológico (pN0)										
Milan Trial[20]	ECR	I	I	516	pN0	BGC vs. LA	0	4,6	46 m/ 10 a	Sin beneficio
NSABP 32[21]	ECR, MC	I	I	5.536	pN0	BGC vs. LA	0,2	9,8	95,6 m	Sin beneficio
GIVOM Trial[22]	ECR	I	I	697	pN0	BGC vs. LA	0,2	7,3	56 m	No concluyente[a]
N1 patológico (pN1mic y pN1)										
ACOSOG Z0011[13]	ECR, MC	I	IB y IIA	891	pN1	BGC vs. LA	1,8 vs. 3,6	27,3	6,3 a/ 10 a	Sin beneficio
AATRM 048/13/2000[12]	ECR	I	IB	233	pN1mic	BGC vs. LA	2,5 vs. 1	13	5 a	Sin beneficio
IBCSG 23-01[11]	ECR, MC	I	IB	934	pN1mic	BGC vs. LA	1 vs. 0,2	13	5 a	Sin beneficio
AMAROS[14]	ECR	I	II	1.425	pN1	LA vs. RA	0,5 vs. 0,1	33	6,1 a	Sin beneficio
OTOASOR[15]	ECR	I	I y II	1.054	pN1	LA vs. RA	2 vs. 1,7 (NS)	38,5	43 m; 8 a	Sin beneficio
Afectación ganglionar N1-N3										
Ragaz[36]	ECR, MC	I	II, III	318	N1, N2, N3	RA	22 vs. 12	-	15 a	Cercano a la significación[b]
DBCG 82[35]	ECR	I	II, III	3.083	N1, N2, N3	RA	26 vs. 5	-	114 m	Beneficio
Ragaz[37]	ECR, MC	I	II, III	318	N1, N2, N3	RA	22 vs. 12		20 a	Beneficio[c]
MA.20[42]	ECR, MC	I	I, II, III	1.832	pN0, pN1, pN2	RA + MI	2,5 vs. 0,5	-	9,5 a	Sin beneficio
Hennequin[44]	ECR, MC	I	I, II y III	1.334	N1, N2, N3	RA + MI	Sin diferencias	-	10 a	Sin beneficio
Poortmans[43]	ECR, MC	I	I, II, III	4.004	N0, N1, N2, N3	RA + MI	1,9 vs. 1,3	-	10,9 a	Sin beneficio

a: años; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FN: falso negativo; m: meses; MC: multicéntrico; MI: mamaria interna; NE: nivel de evidencia; RA: radioterapia axilar; SG: supervivencia global; TE: tipo de estudio; TS: tiempo de seguimiento.

[a] FN: 16,7%.

[b] p = 0,05.

[c] RR: 0,67; p = 0,008.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla 2 – Metaanálisis que estudian el impacto del tratamiento axilar (RA o LA)

Autor	Año	Pacientes incluidos	Tratamiento evaluado	Estudios incluidos	Recaída axilar	Impacto en SG
N0 clínico (cN0)						
Orr[25]	1999	cN0	LA	6 ECR	-	Beneficio 5,4% (4-16%)
Sanghani[23]	2009	cN0	LA vs. seguimiento; LA vs. RA	Martelli, IBSCG 10-93, Louis-Sylvestre, Veronesi/Zurrida	OR: 0,27; OR: 0,28	Sin beneficio
Rao[24]	2013	cN0, cN+	LA vs. RA vs. seguimiento	17 estudios. Revisión sistemática: ECR y PNR	Similar (1 vs. 3%)	Sin beneficio en cN0
Bromham[26]	2017	cN0	BGC vs. LA; LA vs. seguimiento; LA vs. RA	5 ECR (ALMANAC, GIVOM, NSABP B-32, Veronesi, Canvese)	Similar	Sin beneficio
Zhang[41]	2016	cN0	LA vs. RA	NSABP 04, Louis-Sylvestre, OTOASOR, AMAROS	Sin diferencias	Sin beneficio
Afectación ganglionar N1 (pN1mic y pN1)						
Glechner[29]	2013	BGC +	BGC vs. LA	Z0011, IBCSG 23-01, AATRM	Similares	Sin beneficio
Ram[31]	2014	BGC +	BGC vs. LA	Z0011, IBSCG 23-01, AATRM	Sin diferencias	Sin beneficio
Li[30]	2015	cN0/pN1	BGC vs. LA	ECR (Z0011, IBSCG 23-01, AATRM), 7 EO (Wang, Park, Yi, Crawford, Yi, Bilimoria, Langer)	NS (p = 0,73)	Sin beneficio (p = 0,35)
Joyce[34]	2015	cN0/pN0-pN1	BGC vs. LA	8 ECR (Z0011, AATRM, Louis-Sylvestre, IBCSG 10-93, Canavese, GIVOM, Martelli, NSABP B-32)	Menor en LA (OR: 2,25)	Beneficio (OR: 1,22; p = 0,02)
Schmidt-Hansen[32]	2016	BGC +	BGC vs. LA; LA vs. RA	Z0011, IBSCG 23-01, AATRM, AMAROS, OTOASOR	No significativo	Sin beneficio
Huang[33]	2016	BGC +	BGC vs. LA	3 ECR (Z0011, IBSCG 23-01, AATRM)	Sin diferencia	Sin beneficio
Headon[39]	2016	Mastectomía + pN1	RA	14 estudios (Ragaz, DBCG 82...)	Disminuye recidivas	Sin beneficio
Afectación ganglionar N0-N3						
McGale[38]	2014	pN0, N1, N2 y N3	RA	22 ensayos clínicos	Beneficio	Beneficio
Budach[45]	2015	N0, N1, N2 y N3	RA	MA.20, Poortmans, Hennequin	-	Beneficio (p = 0,03); mayor beneficio para pN0

BGC: biopsia del ganglio centinela; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EO: estudios observacionales; LA: linfadenectomía axilar; PNA: estudio prospectivo no aleatorizado; RA: radioterapia axilar; SG: supervivencia global.

limitaciones y entre ellas destacan el cierre precoz del estudio (891 pacientes en vez de 1.900 que se pretendían), la inclusión mayoritaria de pacientes con tumores luminales (80%), la no realización de estudio inmunohistoquímico del GC y, especialmente, la omisión de la descripción de los campos de radioterapia ganglionar. Este último factor llevó a los autores del ACOSOG-Z0011[13] a revisar la planificación de los campos de radioterapia utilizados en las pacientes incluidas en el estudio. En 2014 los autores publicaron un artículo con el análisis de los campos de radioterapia y constataron que el 81,1% de las pacientes solo recibieron radioterapia de la mama y que no existen diferencias en la incidencia de recaídas regionales entre las pacientes con y sin RA[28].

Seis metaanálisis[29-34] han analizado el impacto de la LA en mujeres con metástasis del GC (tabla 2). Cinco de ellos[29-33] determinan que, en las pacientes con axila clínicamente negativa y afectación micrometastásica del GC (pN1mic), la supresión de la LA permite un control local adecuado sin comprometer la SG. Por el contrario, el metaanálisis de Joyce et al.[34] evidenció beneficio de la LA en términos de recaída axilar y SG.

Radioterapia axilar en pacientes con afectación ganglionar (N1-N3)

Dos EC, el DBCG 82[35] y el de Ragaz et al.[36,37], analizan el impacto de la RA en la supervivencia de pacientes con un carcinoma mamario (tabla 1). Ambos encontraron una disminución significativa de las recaídas locorregionales y de las metástasis a distancia, que se traduce en un incremento en la SG a largo plazo en las pacientes con metástasis en 4 o más ganglios linfáticos y radioterapia regional. El EC de Ragaz[36,37] determinó los mismos beneficios para las pacientes con afectación de entre 1 y 3 ganglios.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Dos metaanálisis[38,39] analizan el impacto de la radioterapia ganglionar en pacientes con afectación axilar. El de McGale et al.[38], que incluye 22 EC aleatorizados, evidencia beneficio en el control locorregional y la SG a los 15 años de los pacientes con afectación axilar (N1, N2 y N3) que asociaron radioterapia tras una mastectomía. El metaanálisis de Headon et al.[39] valoró la irradiación ganglionar en pacientes con afectación N1 y una mastectomía y evidenció una disminución del riesgo de recaída locorregional, con mínimo impacto en la SG (tabla 2).

Radioterapia axilar en pacientes sin afectación clínico ganglionar (cN0)

Dos estudios[5,40] analizan el efecto de la RA sin afectación clínica de la axila (cN0). El primero de ellos, el NSABP B-04[5], no evidenció diferencias en la SG de mujeres con o sin tratamiento axilar. El estudio de Zurrida et al.[40] incluyó a 435 mujeres con tumores T1 y axila clínicamente negativa (cN0), sin cirugía axilar (no LA ni BGC), aleatorizadas a seguimiento o RA y solo evidenció un discreto incremento de las recaídas axilares en el grupo sin tratamiento axilar (1 vs. 0,5%), sin impacto en la supervivencia (tabla 1). Igualmente, el metaanálisis de McGale et al.[38] no encontró beneficio de irradiar la axila en pacientes N0.

Radioterapia axilar como alternativa a la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglio centinela metastásico

Dos EC, el AMAROS[14] y el OTOASOR[15], han analizado el impacto de la RA como una alternativa a la LA en las pacientes N1 (tabla 1). En ambos EC se estudió la no inferioridad de la radioterapia ganglionar frente a la LA en pacientes con axila clínicamente negativa y afectación metastásica del GC. No se evidenciaron diferencias significativas en las recidivas axilares ni en la SG a 5 años entre ambos grupos, con una menor tasa de linfedemas en las mujeres sin una LA. Los autores concluyen que la radioterapia ganglionar es una alternativa válida frente a la LA en estas pacientes.

Los resultados de estos 2 EC[14,15] fueron incluidos en el metaanálisis de Zhang et al.[41] y el de Schmidt-Hansen et al.[32] y evidenciaron similar SLE y SG en pacientes pN1 tratadas con RA sin una LA (tabla 2).

Radioterapia de la mamaria interna

Tres EC[42-44] evalúan la eficacia de la irradiación de la mamaria interna (tabla 1). El MA.20[42] incluyó pacientes con cirugía conservadora, con afectación axilar N1 o sin afectación ganglionar y factores de riesgo de recaída local, a las cuales aleatorizó a radioterapia ganglionar (incluida la cadena mamaria interna) o seguimiento. Todas las pacientes con afectación ganglionar tenían una LA. No se evidenciaron diferencias significativas en la SG a los 10 años entre ambos grupos, pero sí una disminución de la tasa de recidiva de la enfermedad. El segundo de los EC, de Poortmans et al.[43], incluyó a más de 4.000 pacientes con tumores centrales o mediales de mama en estadio I, II o III, con LA en caso de afectación ganglionar, y analizó el impacto de la radioterapia de la mamaria interna. Los resultados del estudio no mostraron diferencias para la SG, aunque se evidenció una disminución de las recaídas locorregionales y metástasis a distancia en el grupo irradiado. Ambos estudios concluyen que la selección individualizada del esquema terapéutico es la clave para mejorar la supervivencia. El EC multicéntrico de Hennequin et al.[44] aleatorizó a pacientes con afectación ganglionar (N1-N3) o tumores mediales a irradiación o no de la cadena mamaria interna. Después de 10 años de seguimiento no evidenció beneficio en el control local de la enfermedad ni en la SG.

El metaanálisis de Budach et al.[45] (tabla 2) que incluyó estos 3 EC concluye que la irradiación de la cadena mamaria interna genera cierto beneficio en la SG, aunque este beneficio a los 10 años es mínimo (1 vs. 3,3%).

Discusión

Diversos EC han demostrado un riesgo de recurrencia axilar entre el 19 y el 37% en axilas clínicamente negativas que no reciben tratamiento (sin LA ni radioterapia), y puede reducirse al 0-3,5% mediante una LA o RA[46-49]. Estos resultados muestran la importancia de la evaluación axilar, ya sea mediante ecografía o BGC, para identificar a las mujeres con afectación ganglionar sin evidencia clínica, que se beneficiarán del tratamiento axilar. Sin embargo, los ensayos realizados previamente a la introducción de la BGC[5-10] no demuestran diferencias en la supervivencia de las pacientes con axila clínicamente negativa tratadas con LA, RA o seguimiento y tampoco los metaanálisis[23,24] que incluyen estos estudios, a pesar de una enfermedad residual axilar que oscila entre el 21 y el 40%. Estos EC[5-10] son antiguos, por lo que sus resultados no son superponibles en la actualidad. Posteriormente, la introducción de la BGC ha demostrado la seguridad en la supresión de la LA en las pacientes sin afectación metastásica del GC. Este método de estadificación no compromete la SLE ni la SG, a pesar de un 10% de falsos negativos, y se obtiene una menor morbilidad. Estos estudios constituyen la base científica para no tratar la axila (ni LA ni RA) en mujeres sin afectación metastásica del GC (pN0) y esta recomendación se recoge en las guías clínicas internacionales[2,3,50] (tabla 3). En la actualidad, 4 EC en marcha evalúan la necesidad de una BGC en las pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico y compararán la estadificación axilar mediante ecografía frente a la BGC[51-54]. Sus resultados se publicarán entre el año 2017 y 2027 (tabla 4).

Diversos estudios[55-60] han analizado la relevancia clínica de la afectación micrometastásica del GC y la necesidad de una LA. Mittendorf et al.[60] no evidenciaron diferencias en la SG y la SLE entre las pacientes con cáncer de mama en estadio IA (pN0) y IB (pN1mi). Por el contrario, las características biológicas del tumor, como los receptores hormonales y el grado tumoral, sí se relacionaban con la supervivencia. De la misma forma, Giuliano et al.[61] tampoco evidenciaron disminución de la supervivencia en aquellas mujeres con micrometástasis del GC detectadas por inmunohistoquímica. Los resultados de 3 EC (IBCSG 23-01[11], ATTRM[12] y ACOSOG-Z0011[13]), así como de diversos metaanálisis[29-33], recomiendan la observación sin LA en las pacientes con afectación micrometastásica del GC, ya sea en cirugía conservadora, ya sea en mastectomía. Solo uno de los metaanálisis[34] incluido en

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla 3 – Recomendaciones de tratamiento axilar según afectación ganglionar

Afectación ganglionar		Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Estudios que avalan la recomendación
pN0		Observación, seguimiento, sin radioterapia ni linfadenectomía axilar	IA	A	Milán[20], NSABP B32[21], GIVOM[22]
pN1	pN1mic	Observación, seguimiento	IA	A	IBCSG 23-01[11], AATRM[12], ACOSOG-Z0011[13]
	pN1	Observación, seguimiento o linfadenectomía axilar o radioterapia axilar. La radioterapia axilar presenta menor tasa de linfedema	IB	B	ACOSOG-Z0011[13] AMAROS[14], OTOASOR[15]
pN2-N3		Linfadenectomía axilar + radioterapia axilar	IA	A	Ragaz [36], DBCG [35]

Tabla 4 – Ensayos clínicos en evolución

Nombre del ensayo	Nacionalidad	Año de finalización	Tiempo de seguimiento en años	Pacientes en estudio	Tratamiento que evalúa
cN0					
BOOG 2013-08 (NCT02271828)[53]	Holandés	2027	10	Cirugía conservadora + cN0	BGC vs. seguimiento
SOUND (NCT02167490)[51]	Italiano	2017	5	cN0	Ecografía axilar vs. BGC
ACS Ultrasound NCT01821768[52]	Americano	2020	-	cN0	Ecografía axilar vs. BGC
INSEMA (NCT02466737)[54]	Alemán	2024	-	Cirugía conservadora + cN0	BGC vs. seguimiento y LA vs. seguimiento en pN1
pN1					
SENOMIC (NCT02049632)[62]	Sueco	2017	5	Cirugía conservadora o mastectomía + pN1mic	LA vs. seguimiento
BOOG 2013-07 (NCT02112682)[64]	Holandés	2027	10	Mastectomía + pN1	LA vs. seguimiento
NCT01717131[65]	Francés	2025	10	Cirugía conservadora o mastectomía + pN1	LA vs. seguimiento
NCT02240472[66]	Sueco	2029	15	Cirugía conservadora o mastectomía + pN1	LA vs. seguimiento
Radioterapia axilar					
OPTIMAL (NCT02335957)[67]	Español	2022	5	Cirugía conservadora + pN1 sin LA	RA vs. seguimiento
POSNOC (NCT02401685)[68]	Multicéntrico; Reino Unido	2024	5	Cirugía conservadora o mastectomía + 1 o 2 GC con macrometástasis	LA vs. RA vs. seguimiento

esta revisión evidenció beneficio de la LA en este grupo de pacientes. Sin embargo, este metaanálisis incluye EC metodológicamente dispares, que comparan la LA con la RA previa a la introducción de la BGC y los estudios de validación de la BGC. En la actualidad las guías clínicas americanas y europeas[1,50] recomiendan omitir el tratamiento axilar (no LA ni RA) en pacientes con micrometástasis del GC (tabla 3). El ensayo SENOMIC[62], cuyos resultados deberían publicarse este año, mostrará más evidencia sobre el impacto de la supresión de la LA en pacientes con micrometástasis del GC y cirugía conservadora o mastectomía (tabla 4).

Las pacientes con afectación macrometastásica de la axila limitada a 1-3 ganglios constituyen en la actualidad el grupo con mayor controversia para el tratamiento axilar. La principal dificultad para una recomendación en estas pacientes es su heterogeneidad, ya que podemos encontrar enfermas con 1-3 ganglios afectados, con y sin afectación extrapapsular, tumores con una biología tumoral adversa y cirugía conservadora o con una mastectomía. Esta variedad de pacientes no ha sido convenientemente categorizada en los EC y, por ello, carecemos de un criterio que nos permita identificar qué pacientes N1 son de elevado riesgo para una recaída axilar. El estudio ACOSOG-Z0011[13] se realiza sobre una muestra de pacientes con predominancia de tumores luminales, un gran porcentaje de ellas solo con micrometástasis, y parece indicar que en este grupo de pacientes la omisión de la LA en la cirugía conservadora es segura. Otros autores[14,15] proponen sustituir la LA por RA en las pacientes sin afectación clínica de la axila con metástasis del GC. No obstante, en ambos ensayos (AMAROS[14] y OTOASOR[15]) no se incluyó un grupo control sin tratamiento en la axila, lo cual obliga a cuestionar la necesidad de irradiar los 3 niveles axilares y el área supraclavicular en todas las pacientes con GC metastásico sin una LA. Un estudio observacional de nuestro centro[63] propone el tratamiento con RA en las pacientes con afectación macrometastásica del GC sin una LA que presentan otros factores de

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

riesgo de recaída regional (tumores triple negativos o HER2, invasión linfovascular, alto grado tumoral, entre otros). No obstante, este estudio presenta todas las limitaciones de no ser un EC aleatorizado y sus conclusiones no permiten establecer recomendaciones. Por lo que, en la actualidad, no existe suficiente evidencia para suprimir el tratamiento axilar en estas pacientes, pero tampoco hay evidencia que sustente la indicación sistemática de una LA o RA. El futuro de esta discusión debería orientarse a la introducción de criterios biológicos en la toma de decisión del tratamiento axilar como el realizado con las plataformas génicas para la indicación del tratamiento sistémico. En espera de esta posibilidad, Huang et al.[33] recomiendan la incorporación de la preferencia de la paciente en la toma de decisiones. En la actualidad, están en marcha 3 EC[64-66] que estudiarán el impacto de la LA frente al seguimiento en pacientes con afectación macrometastásica del GC. Otros 2 EC[67,68] analizarán el impacto de la RA. El ensayo OPTIMAL[67] incluye pacientes con afectación metastásica del GC sin una LA y las aleatoriza a RA o seguimiento. El ensayo POSNOC[68] incluye pacientes con afectación mestastásica del GC y las aleatoriza a observación, LA o RA. Los resultados de estos ensayos estarán disponibles entre el 2022 y 2027 (tabla 4). En espera de estos estudios y basados en las premisas planteadas previamente, parece necesaria la individualización de cada caso en un comité multidisciplinar, en el que se puede incorporar la opinión de la paciente, con propuesta de la supresión del tratamiento axilar (ni La ni RA) en aquellas mujeres de bajo riesgo de recaída locorregional y con recomendación de la RA en las pacientes con factores de riesgo de recaída locorregional.

Finalmente, 2 EC[35-37] justifican la asociación de LA y RA en las pacientes con metástasis en 4 o más ganglios axilares. Aunque estos ensayos son antiguos y las pacientes no recibieron tratamientos sistémicos específicos (anticuerpos), las guías clínicas, basadas en estos estudios, recomiendan la LA y radioterapia ganglionar (axilar y supraclavicular) en las pacientes con afectación ganglionar N2-N3 (tabla 3). Por el contrario, aunque la irradiación de la mamaria interna disminuye el riesgo de recaída local, no ha demostrado beneficio en la SG[42-44]. Por tanto, no se debe incluir la mamaria interna en los campos de radioterapia (tabla 3).

Esta revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, los estudios más antiguos incluyen pacientes con tratamiento adyuvante menos efectivo respecto a los ensayos más recientes. Esto es especialmente importante en el riesgo de recaída locorregional de los tumores HER2 sin terapia biológica. En segundo lugar, muchos estudios no contemplan la categorización de factores de riesgo para la recaída y las características biológicas de la enfermedad, lo que impide estimar el impacto de los tratamientos. Finalmente, la falta de análisis estadístico de nuestra revisión no permite establecer el impacto de las recomendaciones propuestas.

En conclusión, esta revisión sistemática establece la supresión del tratamiento axilar en la mujer con cáncer de mama sin afectación patológica ganglionar (pN0) o con afectación micrometastásica del GC, ya que no se beneficia del tratamiento axilar (ni RA ni LA). Por el contrario, la paciente con enfermedad axilar extensa (N2 y N3) se beneficia de la LA y RA para mejorar su SG y SLE. Por su parte, las pacientes con enfermedad axilar macrometastásica (pN1) constituyen un grupo heterogéneo que precisan del análisis individualizado de sus factores de riesgo para decidir el tratamiento axilar idóneo. Las recomendaciones en este grupo de enfermas estarán condicionadas por los EC en evolución, disponibles en la próxima década.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24:7–23.
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutger E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2015;26:8–30.
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al. NCCN Guidelines Breast Cancer. National Comprenhensive Cancer Network. 2014 [consultado 18 Nov 2016]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol. 2015;26:1533–46.
5. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. Cancer. 1981;48:1863–72.
6. Johansen H, Kaae S, Schiodt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. A twenty-five-year follow-up of a randomized trial. Acta Oncol. 1990;29:709–15.
7. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, et al. Value of axillary dissection in addiction to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet. 1992;339:1245–8.
8. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol. 2004;22:97–101.
9. Martelli G, Boracchi P, de Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: Results after 5 years of follow-up. Ann Surg. 2005;242:1–9.
10. Rudenstam CM, Zahrjeh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al., International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol. 2006;24:337–44.
11. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al., International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. 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. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
12. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

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. http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2569-y.
13. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Laitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2010;252:426–33.
14. 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.
15. Sávolt A, Mátrai Z, Polgár C, Udvarhelyi N, Kovács E, Györffy B, et al. Optimal treatment of the axilla after positive sentinel lymph node biopsy in primary invasive breast cancer: OTOASOR Trial, a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. EJSO. 2016;42:100.
16. Liberti A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate helath care interventions: Explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6. e1000100.
17. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al., For the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. Am J Prev Med. 2001;20(3S):21–35.
18. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: A randomized clinical trial (INT09/98). Cancer. Mar 15 2014;120:885–93. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28499.
19. Borgstrom S, Linell F, Tennvall L, Ranstam N, Ranstam J. Mastectomy only versus radical mastectomy and postoperative radiotherapy in node negative, resectable breast cancer, a randomized trial. Acta Oncol. 1994;33:557–60. http://dx.doi.org/10.3109/02841869409083935.
20. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FRC, Luini A, Zurrida 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.
21. 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.
22. 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.
23. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2009;115:1613–20. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24174.
24. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer. A systematic review. JAMA. 2013;310:1385–94. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277804.
25. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer surviva: A Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol. 1999;6:17–8.
26. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. Jan 4 2017;1. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004561.pub3. CD004561.
27. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. Ann Surg. 2016;264:413–20. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001863.
28. 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.
29. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013;49:812–25. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.010.
30. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. EJSO. 2015;41:958–66.
31. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel node biopsy alone versus completion axillary node dissection in node positive breast cancer: Systematic review and meta-analysis. Int J Breast Cancer. 2014. http://dx.doi.org/10.1155/2014/513780 [consultado 15 Sep 2016].
32. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: A systematic review with meta-analyses. Springer Plus. 2016;5:85. http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-1712-9.
33. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, Chen C, Hou WH, Lee WH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. Int J Surg. 2016;34:73–80. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.022.
34. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015;153:235–40. http://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3549-2.
35. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F, et al., The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 1997;337:949–55.
36. 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.
37. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97:116–26.
38. 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.
39. Headon H, Kasem A, Almukbel R, Mokbel K. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 11/11/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

1-3 positive axillary lymph nodes: A systematic review and meta-analysis of the current literature. Mol Clin Oncol. 2016;5:429–36.
40. Zurrida S, Orecchia R, Galimberti V, Luini A, Giannetti I, Ballardini B, et al., Italian Oncological Senology Group. Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: A randomized trial. Ann Surg Oncol. 2002;9:156–60.
41. Zhang J, Wang C. Axillary radiotherapy: An alternative treatment option for adjuvant axillary management of breast cancer. Sci Rep. 2016;6:26304. http://dx.doi.org/10.1038/srep26304.
42. Whelan TJ, Olivotto 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.
43. 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.
44. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:860–6.
45. Budach W, Bolke E, Kammers K, Arne Gerber P, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph node in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. An update. Rad Oncol. 2015;10:258.
46. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham Dl. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 1985;312:674–81.
47. Lythgoe JP, Palmer MK. Manchester regional breast study – 5 and 10 year results. Br J Surg. 1982;69:693–6.
48. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservations trial: An update at 8 years from inception. Clin Oncol. 1993;5:278–83.
49. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33:245–51.
50. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol. 2015;26:1533–46.
51. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs observation after axillary UltraSouND) Breast. 2012;21:678–81. http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.06.013 [consultado 5 Nov 2016].
52. Cyr A, Tucker N, Ademuyiwa F, Margenthaler JA, Aft RL, Eberlein TJ, et al. Successful completion of the pilot phase of a randomized controlled trial comparing sentinel lymph node biopsy to no further axillary staging in patients with clinical T1-T2 N0 breast cancer and normal axillary ultrasound. J Am Col Surg. 2016;223:399–407 [consultado 5 Nov 2016] Disponible en: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01821768
53. Smidt ML. BOOG 2013-08: Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy: Sentinel lymph node procedure versus follow-up [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://www.boogstudycenter.nl/studie/273/2013-08-lumpectomie.html
54. Reimer T. Comparison of Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy Versus no Axillary Surgery in Patients With Early-stage Invasive Breast Cancer and Breast-conserving Surgery: a Randomized Prospective Surgical Trial. Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA)-Trial [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466737
55. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27:2946–53. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5750.
56. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: Experience from the SEER database. Ann Surg Oncol. 2010;17 Suppl 3:343–51. http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1253-3.
57. Houvenaeghel G, Classe JM, Garbay JR, Giard S, Cohen M, Faure C, et al. Prognostic value of isolated tumor cells and micrometastases of lymph nodes in early-stage breast cancer: A French sentinel node multicenter cohort study. Breast. 2014;23:561–6. http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.04.004.
58. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC, et al. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: A population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2011;127:195–203.
59. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4679–84.
60. Minttendorf EA, Ballman KV, McCall LM, Yi M, Sahin AA, Bedrosian I, et al. Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33:1119–27. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2958.
61. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA. 2011;306:385–93.
62. Boniface J. Survival and Axillary Relapse in Breast Cancer Patients With Sentinel Node Micrometastases Who Have Not Undergone Completion Axillary Clearance - a National Cohort Study [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02049632?term=senomic&rank=1
63. García Novoa A, Acea Nebril B, Díaz I, Builes Ramírez S, Varela C, Cereijo C, et al. Radioterapia axilar en la cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio temprano (estadios I y II). Cir Esp. 2016;94:331–8.
64. 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.
65. Houvenaeghel G. A Non Inferiority Randomized Multicenter Phase III Trial of Axillary Node Dissection Versus no Axillary Node Dissection in Case of Positive Sentinel Lymph Node in Invasive Breast Cancer [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717131
66. Boniface J. Survival and Axillary Recurrence Following Sentinel Node-positive Breast Cancer Without Completion Axillary Lymph Node Dissection - a Randomized Study of Patients With Macrometastases in the Sentinel Node [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240472
67. Algara M. OPTimizing Irradiation Through Molecular Assessment of Lymph Node (OPTIMAL) [consultado 5 Nov 2016]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335957
68. 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.