



## Editorial



**Dra. Josepmilly Peña Colmenares**

Presidenta de la Sociedad Venezolana de Mastología

### JUNTA DIRECTIVA 2015-2017

#### Presidente

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

#### Vicepresidente

Dr. Jorge Pérez

#### Secretario

Dra. Jemcy Jahon

#### Sub-secretario

Dr. Gino Bianchi.

#### Tesorero

Dr. Enrique López Loyo

#### Bibliotecario

Dr. José Antonio Muñoz Escriba.

#### Vocal

Dr. Eduardo Undreiner

**Reglamento de Publicación:** Carta Mastológica es una publicación periódica auspiciada por la Sociedad Venezolana de Mastología cuyo fin es la difusión de información sobre avances recientes en el área mastológica. Para tal fin, se publica información epidemiológica-presencional, Respuesta, tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico (quimioterapia hormonal y otros), por lo que se ha dividido esta publicación en cuatro secciones. Normas generales de publicación. 1- Serán aceptados artículos originales, de revisión, epidemiológicos, análisis de temas controversiales y sobre casos clínicos de relevancia, todos los artículos serán revisados aprobados para publicación por un Comité de Redacción. 2- Por razones de espacio, deben ser resumidos presentados en hojas blancas tamaño carta (no más de 4 páginas), a doble espacio, letra tamaño 12 y con no menos de 2,5 cm de márgen en ambos lados. 3- Los artículos originales deben seguir el siguiente orden: título, autores, resumen, introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. 4- Todos los trabajos deben tener bibliografía y en caso de más de seis referencias se deben indicar con un asterisco las más importantes, las cuales aparecerán en la publicación, mencionando que existe bibliografía adicional que estará disponible para los interesados. Para las referencias bibliográficas deben seguirse las normas internacionales (ISO/N 77/1988). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparición en el texto, y su numeración podrá ser modificada si son más de seis. 5- Las tablas deben ser sencillas, pequeñas, con líneas a doble espacio e identificadas con números arábigos. Las figuras (gráficas) deberán identificarse con números arábigos. En el texto se citarán las correspondientes tablas o gráficos. En cada trabajo no debe existir más de 2 tablas y/o gráficos. 6- No se usarán abreviaturas a excepción de aquellas reconocidas internacionalmente. 7- Los productos o drogas aparecerán con su nombre genérico, evitando nombres comerciales. 8- No serán editados artículos aparecidos en otras publicaciones; y en caso suceda esto el comité de publicación se reserva las medidas a tomar. 9- Los trabajos serán enviados a la Sociedad Venezolana de Mastología, torre del colegio de Médicos del Distrito Federal, Santa Fe Norte, piso 2.

### Tratamiento del Ganglio Centinela Positivo:

Suele decirse que siempre ocurren cambios importantes a principios de siglo; no obstante, no es fácil de asimilar y aceptar este tipo de cambios, inclusive en la profesión médica. Así, por ejemplo, cuando el Dr. Giuliano en el ASCO 2010 afirma que quizás en un futuro no haría falta hacer la disección axilar en una macro metástasis en un procedimiento de ganglio centinela a determinado grupo de pacientes. Sin embargo, la mayoría de los especialistas en Mastología se negaba a admitir que tal cambio implicase un CAMBIO DE PARADIGMA. Seis años después casi todos los ensayos clínicos y estudios observacionales utilizan los parámetros presentados en el trabajo de ACOSOG Z0011, de Giuliano, y estudios en marcha como el INSEMA, SINADOR ONE, POSNOAC, SOUND Trial, terminarán de evaluar la omisión de la disección axilar en determinado grupo de pacientes, incluso algunos de ellos con ganglio centinela positivo (GC+) en pacientes mastectomizadas, a quienes no se les está realizando disección, sin que no necesariamente deban recibir radioterapia.

En los últimos cuarenta años el tratamiento quirúrgico de la axila ha variado y cada vez tiende a ser menos invasivo. Así lo demuestra la revisión de la mayoría de los trabajos con manejo de GC+ (ACOSOG Z0011, ATTRM-48, IBCS 23-01, de Veronesi, Matsen y otros), en los cuales casi el ciento por ciento de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante, pudiéndose observar que en gran parte de ellos las tasas de recurrencia no sobrepasan el dos por ciento; si bien es cierto que este tratamiento sistémico disminuye la enfermedad loco-regional y el tratamiento con radioterapia puede o no influir en la enfermedad residual, pues no se sabe a ciencia cierta si esta enfermedad queda latente, y es cuando surge la teoría de las células madres tumorales (CMT), porque dependerá del tipo de célula y no necesariamente de la cantidad o número de células que metastizan al ganglio, las capaces de producir la enfermedad a distancia, que es cuando adquiere mayor relevancia la técnica estandarizada que revolucionó el manejo del ganglio centinela, es decir, el OSNA, a pesar que en nuestro país no se disponga de esta, pues es sabido que el OSNA le da relevancia al criterio molecular, caso en el cual se incluye la variable de Carga Tumoral Total (CTT).

En el ASCO 2016 quedaron evidenciadas dos conclusiones relevantes, a saber: i) que el Dr. Giuliano presenta sus resultados de seguimiento a los 5 y 10 años donde las tasas de recurrencia fueron de 0,9% y 1,5% respectivamente, en pacientes con GC+ que no se disecaron con excelente control loco-regional y sobrevida comparable con el grupo de mujeres que se disecaron y; b) el Dr. Vicente Peg, del Hospital Vall d'Hebron relaciona la CTT con la sobrevida de los pacientes, obteniendo diferencia significativa de sobrevida global y libre de enfermedad con el aumento a > 25000 el número de copias del RNAm de citoqueratina 19, esto suscita interrogantes fundamentales en esta materia, tales como: ¿si la CTT se relaciona con la enfermedad residual y metastásica?, ¿la importancia de las CMT en ganglio centinela?, ¿si las CTC o la infiltración linfocitaria tienen influencia en la recaída o en la respuesta a la quimioterapia?. Cabe recordar que hace dos siglos Hasteld abordó el concepto anatómico de enfermedad; un siglo después lo hace Cabañas con la introducción de la técnica de GG y con Giuliano en 2010, como ya se dijo, se produce la ruptura de un paradigma con el ganglio centinela positivo.

Por supuesto, que quedan muchas preguntas por responder, pero será el estudio de la biología del tumor lo que probablemente proporcione algunas de las respuestas a las mismas. Mientras tanto se observa que el tratamiento del cáncer de mama se ha convertido en individualizado, basado en la genómica del tumor, y es muy probable que la extensión de la cirugía nodal en determinado grupo de pacientes pueda no afectar la terapia y el pronóstico. Por lo que la metástasis en un ganglio linfático podría ser el único sitio de diseminación, o bien un marcador de enfermedad a distancia sigue estando vigente. En fin, queda demostrado que la resistencia ante los cambios de siglo, sobre todo en medicina, casi siempre es superada por la realidad de los eventos científicos, que a la postre originan cambios de paradigmas.

Dra. Josepmilly Peña Colmenares

# Carta Mastológica

Órgano Divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



## TRATAMIENTO DEL GANGLIO CENTINELA POSITIVO

**Dr. Luis Betancourt.** Cirujano Oncólogo.  
Miembro fundador de la Sociedad Venezolana de Mastología.

La Disección Axilar históricamente ha sido parte esencial del tratamiento del Cáncer de Mama.

Conocer el compromiso de los ganglios nos proporcionaba una información útil para establecer el estadio, pronóstico, control local así como influenciaba la indicación de Terapia Sistémica Adyuvante.

Sin embargo, es una operación que conlleva una morbilidad importante con poco o ningún impacto en la Sobrevida, por lo cual muchos autores lo consideran como un costo elevado a pagar para un procedimiento que básicamente estadia la enfermedad.

La mejoría de las imágenes y su uso más difundido, así como la implantación de Programas de Pesquisa ha permitido una mayor detección de tumores pequeños con escaso y a veces nulo compromiso ganglionar, lo que motivaba la práctica de muchas Disecciones Axilares innecesarias; esto motivo la búsqueda de métodos menos invasivos que nos permitieran obtener la información del compromiso ganglionar axilar.

En este orden de ideas, Cabañas publica en la revista Cáncer en 1977 un trabajo destinado a precisar la anatomía linfática del pene y describe en sus hallazgos una vía de drenaje linfático preferente hacia un área ganglionar específica a la cual llamó Ganglio Centinela y que tenía la particularidad de predecir el estado de afectación de los demás ganglios regionales.<sup>1</sup>

Aún cuando este término había sido citado anteriormente por otros autores, es la referencia conceptual y de mayor número de casos estudiados en la literatura hasta esa fecha.

Conceptualmente el Ganglio Centinela sería el primer ganglio(s) en recibir el drenaje linfático del tumor primario y su validez estaría basada en dos principios: primero la existencia de un patrón ordenado y predecible del drenaje linfático a un área ganglionar regional y segundo que el primer ganglio(s) actúa como un filtro efectivo para células tumorales.<sup>2</sup>

El concepto de Ganglio Centinela permaneció algo silente por un tiempo hasta finales de la década de los ochenta cuando fue reactivado y utilizado en Melanomas por el Dr. Donald Morton y posteriormente usado por su compañero Dr. Armando Giuliano para la estadiación axilar del Cáncer de mama. Simultáneamente el Dr. David Krag incorpora los Radioisótopos a la técnica.<sup>3,4</sup>

Este procedimiento se difundió rápidamente a escala mundial, incluso sin tener la aprobación de los organismos nacionales de salud como la FDA – ESMO y es sólo en los años 2003 (IEO) y 2010 con el NSABB32 cuando se publican trabajos que pudieran considerarse como Validación del Método.<sup>5,6</sup>

La Biopsia del Ganglio Centinela fue desarrollada como un método de obtener información del estado ganglionar permitiéndole al cirujano evitar la morbilidad de la Disección Axilar en pacientes con Ganglios Centinelas negativos y por otro lado identificar aquellos con GC+ como candidatos para una cirugía axilar más extensa.

Las pautas de tratamiento con este procedimiento indicaban realizar Disección Axilar sólo en casos de Positividad del Ganglio Centinela. Sin embargo empiezan a publicarse resultados de trabajos en pacientes con GC+ tratados sólo con BGC sin Disección Axilar, con resultados de control regional bastante aceptables y similar sobrevida.<sup>7,8</sup>

En el año 2011 sale publicado en JAMA un trabajo: el ACOSOG Z0011 que causó un gran impacto en la práctica quirúrgica del Cáncer de mama, comparando la Disección Axilar vs BGC sola en pacientes T1 – T2 cN0 con 1-2 GC+ que se realizaban Cirugía Conservadora + RT y Terapia Sistémica Adyuvante.<sup>9</sup>

Este trabajo con seguimiento medio de 6.3 años demostró cifras de Control Regional y Sobrevida similares en los dos brazos del ensayo, significando con ello que en pacientes seleccionados GC+, una Cirugía axilar más amplia no mejora los resultados pero también que la información obtenida por remover los ganglios no cambia el pronóstico de la enfermedad.<sup>9,10</sup>

La aplicación del enfoque del Z0011 para el manejo axilar necesita la aceptación del hecho que Enfermedad Residual de Bajo Volumen es dejada en la axila en algunos casos y sería tratada adecuadamente con los campos tangenciales de la irradiación mamaria y la Terapia Sistémica Adyuvante. Esto sería igualmente un reflejo del impacto de la Terapia Multimodal sobre la Enfermedad.<sup>11</sup>

Recientemente fueron publicados los resultados del Z0011 a 10 años; con una media de seguimiento de 9.25 años no hubo diferencias estadísticamente significativas en Sobrevida y/o Control Regional en los dos grupos.<sup>12</sup>

En el brazo de GC se presentó sólo una Recurrencia Regional adicional después de los 76 meses del seguimiento inicial y la incidencia acumulada de Recurrencias Ganglionares a 10 años fue de 0.5% en el grupo de Disección Axilar vs 1.5% en el brazo de BGC. En análisis multivariable: Edad, Tamaño del Tumor y Terapia Sistémica Adyuvante “no tipo de operación” estuvieron asociados con SLE y SG a 10 años.<sup>12</sup>

El otro trabajo importante fue el IBCSG 23-01 publicado por la Dra. V. Galimberti en 2013 comparando BGC sola vs Disección Axilar en pacientes T1T2cN0 con GC+ para Micrometástasis. En este trabajo

no se observaron diferencias significativas en SLE y SG con RLR < 1%.<sup>13</sup>

Un grupo importante de pacientes que no fueron incluidos en el Z0011 son los pacientes con Mastectomías Totales y BGC+.

Hasta ahora muchos de estos pacientes al no tener seguridad de recibir RT se realizaba Disección Axilar. Sin embargo, hay cambios recientes en la indicación de RT post Mastectomía y hay una tendencia creciente a dar RT a los pacientes con 1-3 G+.

En Holanda se ha puesto en marcha un protocolo (BOOG 2013-07) con un diseño algo parecido al Z0011 pero para pacientes con Mastectomía y GC+. El objeto es averiguar si el tratamiento axilar complementario puede ser omitido en forma segura en pacientes GC+ tratados con Mastectomía.<sup>14</sup>

No obstante los excelentes resultados de los trabajos citados anteriormente, no realizar Disección Axilar en pacientes con Axila clínicamente negativa y BGC(+) continúa siendo un punto polémico de preocupación y mucha controversia en los Cirujanos Oncólogos – Mastólogos.

En nuestros países un motivo adicional de preocupación son los deficientes Sistemas de Salud y la poca disponibilidad de Recursos.

Revisando guías y pautas de tratamientos de varias Instituciones observamos que NCCN, ST GALLEN, ASCO. MD Anderson, Memorial Sloan Kettering, en pacientes seleccionados siguen los criterios del Z0011. En otros NICE (UK) y nuestros Institutos Oncológicos Nacionales se siguen realizando Disecciones Axilares en pacientes con BGC+.

En el IEO este escenario de la axila clínicamente negativa estaba siendo manejado dentro de un protocolo iniciado en febrero de 2012: "SOUND" que es un ensayo aleatorizado, prospectivo, multicentros comparando BCG vs Estadiación no quirúrgica de la axila, sin embargo a partir de marzo de 2016 han comenzado a utilizar los criterios del Z0011.<sup>10,23.</sup>

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mamas (ASBS) señala: "La Disección Axilar ha sido mayormente reemplazada por la BGC en pacientes con Ca de Mama Axila clínicamente negativa, pero todavía es requerida para una proporción significativa de pacientes" y esboza una serie de circunstancias clínicas en las cuales la Disección Axilar sigue siendo una opción válida.<sup>15</sup>

Igualmente existen una serie de trabajos publicados contemplando el tratamiento no quirúrgico de la Axila en casos de BGC+ usando para ello la Radioterapia.<sup>16,17,18,19,20,21.</sup>

De ellos probablemente el más notorio y reciente es el protocolo AMAROS donde evalúan en pacientes con Axila cN0 y BGC+ Disección Axilar vs Radioterapia, con una media de seguimiento de 6 años se observaron cuatro Recidivas Axilares (0,43%) en el brazo de Disección Axilar vs 7 Rec. Axilar (1,19%) en el grupo de RT Axilar, señalando en sus conclusiones que la Disección Axilar y RT Axilar en casos con GC+ proporcionan excelente y comparable control en pacientes T1 T2 cN0 con una menor Morbilidad en el grupo de RT.

Por otro lado indican que pacientes que no reúnan los criterios del Z0011, la RT axilar es una opción válida al tratamiento con menos Morbilidad que la Disección Axilar.<sup>22</sup>

Hemos tratado de brindarles una breve información acerca de las conductas actuales ante un Ganglio Centinela Positivo en pacientes con Ca mama temprano Axila clínicamente Negativa.

Sin embargo es bueno recordar que estamos entrando en una nueva Era de la Medicina. Haber descifrado el Código del Genoma Humano ha representado enormes avances en el conocimiento de nuestro organismo y de las enfermedades que nos afectan.

El empirismo médico y quirúrgico que hemos venido practicando ha cedido terreno hacia un entendimiento más científico, racional y lógico de todo lo relacionado con las diversas enfermedades y específicamente con el Cáncer de mama de manera tal que estamos asistiendo al derribo de ciertos dogmas quirúrgicos basados en conceptos históricos, entre los cuales podemos señalar la importancia del compromiso de los ganglios axilares y su remoción.

Actualmente con el conocimiento inicial del Subtipo molecular al momento de la Biopsia ya vislumbramos que tipo de Terapia Sistémica va a recibir el paciente indistintamente de conocer el status de los Ganglios

Como dice el Dr. Armando Giuliano: "Pienso que la Biopsia del Ganglio Centinela como la Disección Axilar y la Mastectomía Radical serán algún día sólo de significancia Histórica. Ahora el pronóstico y tratamiento de la mayoría de los pacientes está siendo determinada por el análisis Genómico-Molecular del tumor. Es claro para mí que estamos entrando en una nueva era. Nos estamos dirigiendo ahora hacia el análisis Genómico para la predicción de resultados y selección de tratamientos."<sup>12</sup>

En conclusión, la axila clínicamente negativa continúa siendo escenario controversial y polémico. Su manejo dependerá del enfoque conceptual individual que se tenga del problema así como de las características individuales del paciente y recursos disponibles.

La Axila clínicamente Positiva sigue teniendo indicación de Disección Axilar.

En axila clínicamente negativa con GC+ hay una tendencia creciente a omitir la Disección Axilar sobre todo en Enfermedad Ganglionar Axilar de Bajo Volumen.

La Irradiación de la Axila es una opción Terapéutica Válida.

En un futuro cercano la mejoría de las imágenes y los Perfiles Genómico-Moleculares tendrán un papel fundamental en este escenario clínico.

"El deber de los hombres de Cultura es hoy más que nunca sembrar dudas no ya recoger certezas"

Norberto Bobbio

# Carta Mastológica

Órgano Divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

## Bibliografía del Artículo

1. Cabañas R. M. An Approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466
2. Dixon J. M. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg. Oncol.* 2016;23:3426-3428
3. Giuliano A.E. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398
4. Krag D. N. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gammaprobe. *Surg. Oncol.* 1993;2:335-339
5. Veronesi U. et al. A Randomized Comparison of Sentinel Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N. Eng. J. Med* 2003;349:6:546-553
6. Krag D. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary – lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The lancet Oncology.* 2010.Vol 11:10:927-933
7. Bilmoria K. Y. et al. Comparison of sentinel lymph-node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:2946-2953
8. Cir A. et al. Disease recurrence in sentinel node positive breast cancer patients forgoing axillary lymph node dissection. *Ann. Surg.Oncol.* 2012;19:3185:3191
9. Giuliano A. et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastases. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011;305(6) 569-575
10. Gentilini. O. Veronesi U. et al. 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(5) 678-681
11. Dengel L. T. et al. Axillary Dissection can be Avoided in the Majority of Clinically Node-Negative Patients Undergoing Breast Conserving Therapy. *Ann Surg. Oncol.* 2014;21:1:22-27
12. Giuliano A. E. et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Node Metastases. Long Term Follow-up From The American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg. Oncol.* Sept. 2016;26:3:413-420
13. Galimberti V. et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Patients with Sentinel-Node Micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14:297-305
14. Rozendal v. L. M. 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
15. Board of Directors ASBS 2014 nov.
16. Mc Whinter R. Comparison of the Value of Radiotherapy and Surgery in the Treatment of Axillary Lymph Nodes Secondarily Involved from Carcinoma of the Breast. *B.J.R.* 1954;27:324:649-651
17. Fisher B. et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy and Total Mastectomy followed by Irradiation. *N. Eng. J. Med.* 2002;347:567-575
18. Veronesi U. et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Surg. Oncol.* 2005;16(3):383-388
19. Sylvestre C. L. et al. Axillary Treatment in Conservative management of operable breast



# Carta Mastológica

Órgano Divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



## RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO

Dr. Néstor O. Sánchez Ch. Radioterapeuta Oncólogo. Hospital de Clínicas Caracas.

Con la publicación de los ensayos aleatorios DBCG 82 b & c y British Columbia<sup>1-3</sup> la Radioterapia Externa (RTE) loco-regional se convirtió en estándar para las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo como parte del tratamiento adyuvante. Las técnicas de RTE cada año evolucionan más pero siguen tratando de cubrir las mismas áreas de objetivo regional: los ganglios regionales en: la axila (niveles I-III), interpectores, supraclaviculares y los mamilarios internos. Con la Radioterapia tridimensional conformada (RT3DC), que está basada en una tomografía computada para su cálculo y planificación de dosis, se ha hecho mucho esfuerzo para normalizar la delimitación de los volúmenes objetivo a través de diferentes directrices modernas<sup>4-6</sup>. Actualmente, la frecuencia de recaída local es baja, lo que probablemente se basará en muchos factores, incluyendo mejor imagen y estadificación de los pacientes preoperatoriamente, terapias sistémicas más intensas a más pacientes y a una RTE moderna planificada con inclusión de objetivos relevantes. Con la introducción de mamografía más tumores pequeños y ganglios negativos que también pueden sugerir que la biología del cáncer de mama de una paciente es diferente al de otra paciente. Al mismo tiempo, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer femenino más frecuente, y debido a los mejores efectos del tratamiento, más pacientes se convierten en supervivientes de largo tiempo. En esta perspectiva, la tendencia es una terapia más individualizada, y las guías de consenso son extremadamente importantes para ayudar a hacer estudios futuros más comparables y a la aplicación de tratamientos eficaces cónsonos a la necesidad de cada paciente, buscando curar a la paciente brindando la mejor calidad de vida posible.

Durante años en el ámbito del manejo del cáncer de mama con ganglio centinela positivo la recomendación formal era la disección axilar, seguido de radioterapia con un probado beneficio para las pacientes<sup>7</sup>. Sin embargo dicha recomendación está cambiando. Los estudios al respecto vienen sustentando que en aquellas pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas, cuyo ganglio centinela sea positivo, la radioterapia externa que incluya los ganglios linfáticos axilares puede ser un tratamiento estadísticamente equivalente a la disección axilar y con menor morbilidad. Ésta propuesta tiene el suficiente peso para que en las recomendaciones de consenso del National Comprehensive Cancer Network, NCCN, del 2016, ya se planteaba que la disección axilar pudiera omitirse en aquellas pacientes que cumplieran todas las siguientes premisas: tener una lesión T1 o T2, con uno o dos ganglios centinelas positivos, sometidas a una cirugía conservadora, con radioterapia externa

prevista, sin quimioterapia previa.

La Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC) presentó un estudio llamado "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023)"<sup>8</sup> en el cual se comparan los resultados en cuanto a control local de las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas con ganglio centinela positivo (GCP) tratadas con disección axilar contra aquellas en las cuales no se hizo la linfadenectomía y solo se irradió el drenaje linfático axilar evaluando la tasa de recurrencia axilar a los 5 años. Para esto seleccionaron a las pacientes entre el año 2001 y el 2010, tomando a las pacientes cT1 y cT2 que tuviesen clínicamente los ganglios negativos. La edad mediana de las pacientes fue 56 años, el tamaño medio del tumor fue de 17mm. De las 4.806 pacientes que se enrolaron, a las pacientes con ganglio centinela positivo se les asignó al azar para recibir Disección Axilar (ALND), 744 pacientes, o Radioterapia externa (RTE) que incluyó los tres niveles axilares y la Fosa Supraclavicular (FSC), 681 pacientes, de las cuales el 60% fueron macrometástasis, siendo comparables ambos grupos en cuanto a edad, tamaño del tumor, grado histológico, tipo de tumor y tratamiento sistémico adyuvante. El 32,8% de las pacientes que se sometieron a ALND el presentaba enfermedad axilar adicional al ganglio centinela positivo. El 91% de las pacientes recibió terapia sistémica adyuvante. El criterio primario fue la tasa de recurrencia local a los cinco años. Los criterios secundarios fueron la sobrevida global (OS), la Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS), la Calidad del Vida (QOL), el movimiento del hombro y el linfedema al año y a los cinco años. Con una mediana de seguimiento de 6,1 años, la tasa de recurrencia axilar a 5 años después de un GCP positivo fue de 0,54% (4/744) después de ALND frente a 1,03% (7/681) después de la RTE. La prueba de no inferioridad planeada fue insuficiente debido al inesperado bajo número de eventos. La tasa de recurrencia axilar después de un Ganglio Centinela Negativo fue de 0,8% (25/3131). No hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento con respecto a la Sobrevida Global (OS) (estimaciones de 5 años: 93,27% de ALND, 92,52% de RTE,  $p = 0,3386$ ) y la Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS) (estimaciones de 5 años: 86,90% de ALND, 82,65 RTE,  $p = 0,1788$ ). El linfedema se encontró significativamente más a menudo después de ALND, después de 1 año: 40% en ALND y 22% en RTE,  $p < 0,0001$ ; a los 5 años: 28% en ALND, 14% en RTE,  $p < 0,0001$ ). Hubo una tendencia no significativa hacia un deterioro más temprano del movimiento del hombro después del RTE. Estos

hallazgos fueron compatibles con una tendencia en dos ítems de Calidad de Vida (QOL) en la escala de síntomas de los brazos: edema (RTE mejor) y movimiento (ALND mejor). No hubo otras diferencias en la QOL. De ésta forma éste estudio señala que ALND y RTE después de un positivo SNB pueden proporcionar un excelente y comparable de control regional.

En el estudio del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (ACOSOG) Z0011<sup>9</sup> las pacientes elegibles fueron clínicamente estadio T1 o T2, ganglios axilares clínicamente negativos, pero tenían 1 o 2 GCP en la cirugía. Las pacientes se sometieron a una cirugía conservadora de la mama y se programaron para recibir radioterapia externa. Los dos brazos del estudio partieron de asignar al azar a las pacientes para ALND o no. En este estudio hubo mayor diversidad en la técnica de radioterapia pero estas variaciones se distribuyeron equilibradamente entre los brazos del estudio. Se prohibió expresamente el uso de un campo de radioterapia dedicado solo para el drenaje ganglionar. La edad mediana de la paciente era de 55 años y la mayoría de las pacientes tenían enfermedad de estadio T1 (69%), ER ± (83%), grado 1 a 2 (72%). En el grupo de solo biopsia de ganglio linfático centinela el 37,5% de los ganglios linfáticos positivos recuperados presentaban micrometástasis. En el grupo de ganglios GCP a quienes se realizó la ALND el 27,3% de los pacientes tenían ganglios linfáticos metastásicos adicionales. En un seguimiento con una media de 6,3 años, las tasas de recurrencia regional fueron del 0,9% en el brazo de la biopsia del ganglio linfático centinela solo en comparación con el 0,5% en el grupo ALND. No hubo diferencias en la DFS ni en la OS. Los cirujanos se apresuraron a adoptar estos hallazgos y los estudios revelan la omisión creciente de ALND en pacientes con GCP programados para irradiación de mama entera<sup>10-11</sup>. Aunque las tasas bajas de recurrencia axilar se atribuyeron inicialmente a la cobertura axilar por campos tangenciales y la terapia sistémica, la evaluación reciente de los campos de radioterapia de un subconjunto de pacientes de ensayo complica la interpretación de estos resultados<sup>12</sup>. La información relativa a la administración de la terapia de radiación y los registros más detallados de radioterapia, incluyendo campos utilizados, estaban disponibles para 605 (71%) y 228 (27%) pacientes, respectivamente. Un análisis retrospectivo de la extensión de la cobertura de radioterapia entre la cohorte más grande de 605 pacientes demostró que, aunque el 89% de las pacientes recibieron radioterapia de mama entera, el 15% de los pacientes también habían documentado el tratamiento a la región supraclavicular. La revisión de los registros de los 228 pacientes con registros detallados disponibles demostró que el 18,9% recibió radioterapia a los ganglios usando tres o más campos. Sin embargo, el uso de un campo nodal dirigido no difirió entre los 2 brazos de tratamiento. Dentro del grupo que recibió radioterapia nodal dirigida, hubo una tendencia que sugiere que el tratamiento con un campo de refuerzo axilar posterior, típicamente diseñado para cubrir completamente la axila, fue más común en pacientes que recibieron Disección del Ganglio Centinela (SLNB) solo (57% vs 27%, respectivamente,  $p = .066$ ). La mayor probabilidad de recibir

irradiación nodal dirigida fue en aquellos pacientes con mayor afectación ganglionar. En el 52,6% de los pacientes aleatorizados al brazo SLNB y en el 50,0% en el brazo ALND se utilizaron campos de radioterapia tangencial alta, definidos en este estudio como el borde de la tangente craneal a 2 cm de la cabeza del húmero. Dada la variabilidad en los campos de radioterapia, es problemático sacar conclusiones sobre la necesidad de campos tangenciales altos o irradiación nodal dirigida mediante el uso de un tercer campo. Sin embargo, es probable que para alguna proporción del grupo SLNB solo la radioterapia axilar contribuyó a las bajas tasas de recurrencia regional.

En el mismo orden de ideas el IBCSG 23-01<sup>13</sup>, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, de fase 3 para determinar si dejar de hacer la disección axilar era o no inferior a sí realizarla en pacientes con uno o más GCP ( $\leq 2$  mm), con un tumor de 5 cm o menos. Nuevamente las pacientes eran elegibles si presentaban ganglios linfáticos axilares clínicamente no palpables y un tumor primario de 5 cm o menos y que, después de la biopsia del ganglio centinela, se encontraran ganglios centinela fuesen micrometastáticos ( $\leq 2$  mm), sin extensión extracapsular. Las pacientes fueron asignados al azar (en una proporción de 1: 1) a someterse a la disección axilar o no someterse a la disección axilar. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de enfermedad. La no inferioridad se definió como un Hazard ratio (HR) menor de 1,25 para ausencia de disección axilar versus disección axilar. Entre el 1 de abril de 2001 y el 28 de febrero de 2010, 465 pacientes fueron asignados aleatoriamente a disección axilar y 469 a ninguna disección axilar. Después de la exclusión de tres pacientes, 464 pacientes estaban en el grupo de disección axilar y 467 pacientes estaban en el grupo de disección no axilar. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 87,8% (95% IC 84,4 - 91,2) en el grupo sin disección axilar y 84,4% (80,7 - 88,1) en el grupo con disección axilar (HR para ausencia de disección axilar versus disección axilar fue 0,78; IC del 95%: 0,55 - 1,11, no inferioridad  $p = 0,0042$ ). La conclusión fue que la disección axilar podría evitarse en pacientes con cáncer de mama precoz y limitada afectación de ganglio centinela, eliminando así las complicaciones de la cirugía axilar sin ningún efecto adverso sobre la supervivencia. Al analizar los datos actuales encontramos que en los pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de una disección axilar, a pesar de ser elegibles para Z0011 y AMAROS, debido a que es necesario estudios adicionales para identificar este subconjunto. En contraposición, hay evidencia creciente que muestra un beneficio para la radioterapia nodal integral en mujeres con una afectación nodal limitada. Esto se refuerza no sólo por los datos de MA.20 y EORTC 22922, sino también por el metanálisis de la terapia de postmastectomía por el Grupo de Colaboradores del Early Breast Cancer Trialists. Es necesario ampliar los detalles de las características del paciente y del tumor, incluyendo invasión del espacio linfocascular, grado, edad y carga de tumor de metástasis axilar, lo cual ayudará a identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían de un esquema de tratamiento u otro<sup>14</sup>.

# Carta Mastológica

Órgano Divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

Un aspecto crucial, por no decir vital cuando hablamos de cualquier tema relacionado a la radioterapia es la variabilidad que puede encontrarse entre un tratamiento y otro. Desde hace décadas en Radioterapia se ha trabajado en pro de lograr tratamientos más coherentes a la necesidad médica del paciente, con mejores bases científicas y buscando una estandarización válida para las distintas situaciones, cuyos aspectos no solo incluyen al paciente, sino a las posibilidades tecnológicas, capacidad de atención, formación del personal, entre otras. No es el objetivo de éste artículo ahondar en las técnicas de tratamiento. Sin embargo es necesario señalar que cada centro de Radioterapia es responsable de la adecuación de sus técnicas de tratamiento a aquellos estándares que han permitido lograr resultados como los descritos en estudios de alto nivel de impacto en la toma de decisiones oncológicas. Los estudios mencionados tuvieron desde varios aspectos verificaciones en cuanto a la hegemonía de los tratamientos radiantes, lo cual les otorgó un nivel de confianza mayor, utilizando fraccionamientos y dosis estándar. Es esencial trabajar en la implementación de tratamientos adecuados a las necesidades de las pacientes y a los cambios que estas necesidades conllevan.

## Bibliografía del Artículo

- 1- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
- 2- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen. Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- 3- Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
- 4- Dijkema IM, Hofman P, Cornelis PJ, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004;71:287-95.
- 5- Kirova YM, Castro Pena P, Dendale R, et al. Simplified rules for everyday delineation of lymph node areas for breast cancer radiotherapy. *Br J Radiol* 2010;83:683-6.
- 6- Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013;52:703-10.
- 7- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
- 8- Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31:LBA1001.
- 9- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, 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; 252:426-433
- 10- Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3144-3151.
- 11- Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, et al. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3152-3158.
- 12- Jagsi R, Ballman K, Chadha M, et al. Radiation field design on the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Res* 2013;73: P5-14-19
- 13- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
- 14- 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;383:2127-2135.

**XVIII CONGRESO LATINOAMERICANO DE MASTOLOGÍA**  
II Reunión Regional de la SIS

**Invitados Internacionales**

**9-10-11 DE NOVIEMBRE 2017**  
Hotel Renaissance Jaragua  
Santo Domingo, República Dominicana.

**INSCRIPCIONES:**  
HASTA EL VIERNES 29/09: US\$ 200.  
HASTA EL VIERNES 27/10: US\$ 250.  
EN MISMO CONGRESO US\$ 350.-  
TRABAJOS: 30 DE SEPTIEMBRE 2017

**Comité:**  
Dra. Mónica Morrow (USA)  
Dr. Michael Alvarado (USA)  
Dra. Adelgaiz Claudio (USA)  
Dr. Valquiria Albaladejo (España)  
Dr. Mauricio Magalhães (Brasil)  
Dr. Virgilio Sacchini (USA)

**Oncológicas:**  
Dr. Vicente Salero (México)  
Dra. Mariana Chavez (Colombia)

**Patología:**  
Dr. Julián Mostro (Argentina)

**Oncoplástica:**  
Dr. Eduardo González (Argentina)  
Dr. Cicero Urban (Brasil)  
Dr. Néstor Medina (USA)

**Radiooncológicas:**  
Dra. Yvelin Kirova (Francia)

**Immunología:**  
Dr. Michela Herranz (España)  
Dr. Alexander Miodinovic (Alemania)  
Dr. Dominique Amy (Francia)  
Dra. Bernadette Aguirre (Chile)  
Dra. Beatriz Atrada (Colombia)  
Dr. José Parada (Uruguay)

**Presidente de la FLAM:**  
Dr. Roberto A. Elacide

**Presidente de la SIS:**  
Eduardo Casado

**Presidente del Congreso:**  
Miguel Olier Sariz

**Para Reservas y Inscripciones:**  
turenlaces.com  
Email: grupos@turenlaces.com  
Tel.: 009-966-3500

**ASOCIACIÓN VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA**  
**ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE MASTOLOGÍA**

# Carta Mastológica

Órgano Divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



## CARGA TUMORAL EN GANGLIO CENTINELA POSITIVO

Dra. Laia Bernet. Servicio de Patología. Hospital Arnau de Vilanova. España

El estado de los ganglios axilares sigue siendo uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama. El estudio del ganglio centinela (GC), entendido como el primer ganglio al que drena el tumor desde la mama, constituye actualmente el patrón oro para la estadificación axilar del carcinoma mamario. Las principales ventajas de la biopsia selectiva de GC (BSGC) consisten en la reducción de la morbilidad en un 20-30% respecto a la linfadenectomía axilar (LA), seleccionar el subgrupo de pacientes de cáncer de mama que no se beneficiarán de la LA, evitar linfadenectomías axilares innecesarias, mejorar la estadificación de la enfermedad (posibilidad de estudio más exhaustivo del/los GC que de los ganglios de la LA) y ahorro de tiempo y de recursos humanos<sup>1</sup>.

En los últimos años, la tendencia cada vez más conservadora en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente a partir del ensayo Z0011 (Giuliano AE, 2010), ha cuestionado para casos seleccionados, la necesidad de la BSGC. Sin embargo, la estadificación axilar por medio del diagnóstico del GC sigue siendo un factor pronóstico fundamental además de un pilar esencial para la individualización terapéutica de la axila en cáncer de mama, tanto en el ámbito quirúrgico como del oncólogo y de la radioterapia<sup>2</sup>.

Para que la BSGC alcance su máximo rendimiento, es imprescindible la estrecha coordinación y entendimiento entre todos los servicios implicados, básicamente medicina nuclear, cirugía, oncología, patología y radioterapia<sup>3</sup>. La incorporación de técnicas moleculares al diagnóstico del GC ha implicado la definición de nuevos conceptos como el de "Carga Tumoral Total", definida como el sumatorio del número de copias de ARNm de la citoqueratina 19 de cada uno de los GC de una paciente. El impacto clínico de este concepto ha sido ampliamente descrito.

### ESTUDIO MOLECULAR DEL GC (OSNA)

OSNA™ (One Step Nucleic Acid Amplification™) (Sysmex) es, actualmente, el único método molecular aplicable al diagnóstico clínico del GC y está recomendado, tanto en guías nacionales como internacionales, para el estudio intraoperatorio del GC<sup>4,5,6</sup>.

La técnica OSNA consiste en una PCR mediada por bucles (LAMP), diseñada para la detección de ARNm de la Citoqueratina 19 (ARNm-CK19), proteína cuya presencia, en el ganglio linfático, es diagnóstica de metástasis<sup>7</sup>.

La preparación de la muestra requiere reactivos específicos como una solución estabilizante de ARNm (Lynorhag™) y un kit de amplificación (Lynoamp™), que contiene enzima, "primers", calibradores y controles. Los calibradores están ajustados a un peso por muestra > 40 < 600 mg, por lo que ganglios de más peso pueden requerir ser procesados en fragmentos (generalmente dos o tres) y como muestras independientes. En este caso, el número total de

copias de ARNm-CK19/uL de cada GC es la suma del número de copias de cada uno de sus fragmentos.

La reacción de amplificación tiene lugar en condiciones isoterma (65°C), lo cual evita la amplificación simultánea de ADN genómico (pseudogenes). El tiempo aproximado de la reacción es de 16 min para la primera muestra con un tiempo aproximado de 1min más por cada muestra añadida. La reacción de amplificación es detectada por medio de un detector de amplificación génica (RD-100i™, Sysmex), que cuantifica el número de copias de ARNm-CK19 sin necesidad de extracción ni purificación previas de los ácidos nucleicos y permite la amplificación simultánea de hasta cuatro muestras distintas. El equipo RD-100i permite visualizar las curvas de amplificación en tiempo real durante la reacción de amplificación así como los resultados finales del número de copias, expresados cuantitativa y semi-cuantitativamente, una vez finalizada la reacción. El kit de amplificación (Lynoamp™) incluye una ADN polimerasa y cuatro cebadores que reconocen un total de seis secuencias distintas en el ADN diana<sup>7,8</sup> lo que asegura la alta especificidad de la reacción. La cuantificación del número de copias de ARNm-CK19 se basa en la medida de la turbidez generada por el pirofosfato de magnesio liberado en la reacción de amplificación, de escasa solubilidad en medio acuoso y que precipita cuando su concentración alcanza la saturación. El "rise-time" es el tiempo que tarda en producirse un valor de turbidez de 0,1 en la muestra y se correlaciona con la cantidad de ARNm-CK19. La turbidez de la reacción, medida cada 6s, permite monitorizar la amplificación de ARNm-CK19<sup>9</sup>.

Las principales ventajas del método OSNA consisten en ser un procedimiento altamente eficiente en condiciones isoterma, muy sensible (82,7-98,2%) y específico (94,8-97,7%), que elimina la variabilidad entre observadores por su elevado nivel de estandarización y que permite el diagnóstico definitivo del GC en intraoperatoria<sup>10,11</sup>.

Una observación interesante desde el punto de vista práctico es la de que el sistema TNM de estadificación (TNM, 2002), anterior en sus definiciones al método OSNA, no es aplicable al estudio molecular del GC ya que basa sus definiciones en criterios histológicos (medida del tumor sobre el corte de tejido). Con el objetivo de adaptar el TNM a los casos diagnosticados mediante OSNA, se estudiaron las correlaciones entre el número de copias de ARNm-CK19/uL y la medida de la metástasis medida en mm sobre el corte histológico hallándose las siguientes equivalencias: El punto de corte más bajo (L), correspondiente a <250 copias de ARNm-CK19/uL, se obtuvo por medio del análisis estadístico de los resultados OSNA de ganglios histológicamente negativos de pacientes pN0. El punto de corte para macrometástasis (H) correspondió a >5000 copias/μl de ARNm-CK19.



Valores comprendidos entre L y H, es decir, entre 250 y 5.000 copias/μl, se consideran micrometástasis. Valores inferiores a L, es decir, < 250 copias/μl, se consideran negativos (-). Entre 100 y 250 copias/μl, considerado negativo por el equipo, aparece referenciado como (-)L, cuya traducción clínica podría corresponder a células tumorales aisladas<sup>12,13</sup>. En base a las definiciones anteriores y para expresar correctamente el diagnóstico de los casos estudiados siguiendo el protocolo OSNA, el Grupo de Expertos de la SESPM recomienda, en la última actualización del Documento de Consenso para GC, la siguiente nomenclatura: Macrometástasis:pN1(OSNA), Micrometástasis: pN1mic (OSNA) y Células tumorales aisladas: pN0 (mol+, OSNA)<sup>4</sup>.

#### IMPACTO CLÍNICO DE LA CARGA TUMORAL TOTAL

El concepto de "Carga Tumoral Total" (CTT), definida como la suma del número de copias de ARNm-CK19 de cada uno de los GC, es sólo aplicable, por definición, al estudio molecular del GC y ha sido identificado por algunos autores como el mejor predictor independiente de metástasis axilares en los ganglios no-centinela. Algunos estudios han demostrado que la inclusión de la CTT en los modelos de afectación axilar mejora su valor predictivo positivo (VPP), por encima del número de GC afectos<sup>11,14,15</sup>. La CTT constituye un concepto dinámico cuyo punto de corte predictivo de afectación axilar no-centinela puede ajustarse en función de la sensibilidad y especificidad acordadas por el grupo multidisciplinar en cada Unidad de Mama. La guía de la SESPM para GC<sup>4</sup> recomienda un punto de corte de 15.000 copias, por debajo del cual la probabilidad de enfermedad axilar residual es del 14,7%<sup>14</sup>, mucho menor del 27% de probabilidad de enfermedad residual resultante de la aplicación de los criterios del ensayo Z0011<sup>16</sup>.

Además, la CTT constituye, en ausencia de LA, una información muy valiosa para la toma de decisiones tanto quirúrgicas como oncológicas y radioterápicas.

Desde el punto de vista quirúrgico, la aplicación diagnóstica de la CTT cambia las indicaciones para la LA, tanto respecto a los criterios de ST. Gallen<sup>17</sup> como a los del ensayo Z0011<sup>16</sup>, basados más en el número de GC metastásicos que en el volumen tumoral total en la axila. El punto de corte de 15000 copias de ARNm-CK19 como criterio de indicación para la LA conlleva un 13,2% menos de LA que las indicadas en función de las recomendaciones de Giuliano et al<sup>16</sup>.

Desde el punto de vista del oncólogo médico, la CTT es un concepto útil para establecer la indicación de quimioterapia, especialmente en pacientes de riesgo intermedio (subtipo molecular luminal B o HER2 con escasa afectación axilar). Tal y como demuestra el estudio PLUTTO<sup>18</sup>, que incluye 1022 pacientes consecutivas con un seguimiento de 5 años, la CTT, con un punto de corte de 25.000 copias, separa dos grupos pronósticos diferentes en cuanto a intervalo libre de enfermedad y supervivencia global lo cual puede ser un criterio para la indicación de quimioterapia, especialmente en tumores de riesgo incierto como luminal b y HER2 con escasa afectación axilar.

Desde el punto de vista del oncólogo radioterápico, la CTT constituye, en ausencia del estudio patológico de la linfadenectomía

completa, el único criterio objetivo y reproducible para individualizar el tratamiento radioterápico sobre la axila. La falta de información sobre el estado axilar puede implicar la infraestadificación del 23,7% de las pacientes con más de 4 ganglios positivos y la inclusión de la variable CTT en los modelos predictivos permite establecer la probabilidad de afectación de dos o de más ganglios axilares no-centinela, facilitando al oncólogo radioterápico la definición de los campos a irradiar<sup>2,15</sup>.

#### Bibliografía del Artículo

- 1.-Can Atalay. New concepts in axillary management of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5): 895-900
- 2.-Cipolla C, Cabibi D, Fricano S et al. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395 :685-9.
- 3.-Donker M, van Tienhoven G, Straver ME 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.
- 4.-Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1932-47.
- 5.-Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mam* 2014; 47(1): 22-32.
- 6.-National Institute for Health and Care Excellence. Diagnostics consultation document. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. London: NICE; 2013. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/DT/In Development>.
- 7.-The Japanese Breast Cancer Society (JBCS). Clinical practice guideline of breast cancer. Is the sentinel lymph node analysis recommendable? CQID. 2013; 1:601401.
- 8.-TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. In: Sobin LH, Wittekind C eds. New York: Wiley-Liss; 2002.
- 9.-Notomi T, Okayama H, Masubuchi H et al. Loop mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000; 28:E63.
- 10.-Nagamine K, Hase T, Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes* 2002;16:223-9.
- 11.-Mori Y, Nagamine K, Tomita N et al. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:150-4.
- 12.-Bernet L, Martínez Benaclocha M, Cano Muñoz R et al. Molecular Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes for Breast Cancer: One Step Ahead for Standardization. *Diagn Mol Pathol* 2011;20:18-21.
- 13.-Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107:1239-43.
- 14.-Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients. Results of a multicenter trial using the one-step-nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:2879-84.
- 15.-Tsujiimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:4807-16.
- 16.-Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139:87-93.
- 17.-Piñero-Madróna A, Ruiz-Merineo G, Bernet L et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *The Breast* 2014; 23: 859-64.
- 18.-Giuliano AE, McCall L, Beitsch P 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; 252:426-32.
- 19.-Goldhirsch WC, Wood AS, Coates RD and Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncology* 2011, 22: 1736-1747.
- 20.-Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, Sancho M, Martín MD, Vilardell F, Espinosa-Bravo M, Pérez-García JM, Cortés J, Rubio I, Ramón y Cajal S. Analysis of total Tumor Load of Sentinel Lymph Node as a prognostic factor in early breast cancer (abstract 1042) , ASCO 2016.