

METÁSTASIS CERVICAL EN CARCINOMA DE MAMA: IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y MANEJO

JOSÉ FRANCISCO MATA ITURRIZA

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

La presencia de metástasis supraclavicular ipsilateral del cáncer de mama, es una entidad poco frecuente, con una incidencia variable que oscila según la literatura entre 2,3 % y 4,3 %⁽¹⁾. Jackson en su publicación de 1966 reportó un promedio de 15 % (8 %-24 %). La incidencia ha venido disminuyendo con el tiempo, en la medida que los diagnósticos se hacen más precoces. El cáncer de mama, en la mayoría de las publicaciones, después del pulmón, es uno de los tumores primarios localizados por debajo de la clavícula que hace metástasis con mayor frecuencia en la región supraclavicular, seguido del tracto gastrointestinal y tracto genitourinario^(2,3). El conducto torácico y su relación con el confluente yugulo-subclavio juegan un papel importante en la diseminación de la enfermedad metastásica supraclavicular de los tumores primarios ubicados por debajo de la clavícula⁽³⁾.

Los actuales conocimientos del drenaje linfático de la mama fueron establecidos inicialmente por Sappey en 1874, quien configuró mapas de drenaje linfático de la mama inyectando mercurio en los vasos linfáticos de cadáveres,

basado en los primeros estudios anatómicos de Cruikshank (1786) quien lo hizo inyectando mercurio en el pezón^(4,5). Otros aportes de la anatomía del drenaje linfático los hicieron Delamere y col. (1903) y Suami y col. (2008)⁽⁴⁾. Finalmente, el uso y su aplicación a nivel mundial en la identificación del ganglio centinela, así como las linfocintigrafías, con la inyección de radiocoloide han contribuido con el conocimiento del drenaje linfático de la glándula mamaria y sus variantes.

Es bien conocido que el drenaje linfático de la mama y la piel que la cubre se dirige fundamentalmente hacia la axila, lo que explica la inclusión de la disección axilar en el tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de mama, antes del advenimiento del ganglio centinela. Sin embargo, la mama tiene otras áreas de drenaje linfático bien demostradas como son los ganglios o linfonodos interpectores, infraclaviculares, supraclaviculares, intercostales y de la mamaria interna⁽⁵⁾ Uren y col., realizaron linfocintigrafías en 34 pacientes con sospecha de cáncer de mama luego de inyectar ^{99m}Tc alrededor del tumor y encontraron el drenaje directo hacia las regiones

Recibido: 27/04/2020 Revisado: 04/06/2020

Aceptado para publicación: 10/07/2020

Correspondencia: Dr. José F Mata I. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, Caracas, Venezuela. E-mail: jfmata55@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

supra o infraclavicular en 20 % de los tumores ubicados en los cuadrantes superiores y 32 % de drenaje inesperado en la cadena mamaria interna o la axila contralateral ⁽⁶⁾. En otra publicación de 2001, en un estudio de los mismos autores de 159 linfocintigrafías para localización de ganglio centinela en cáncer de mama, reportaron 93 % de drenaje a la axila y 56 % fuera de la misma. De estas, 45 % drenaron a la mamaria interna y 13 % a la región supraclavicular ⁽⁷⁾. Blumgart E y col., en su estudio de más de 2 300 linfocintigrafías establecieron que el drenaje linfático era esencialmente igual y simétrico en ambos géneros y la mayoría de los grupos ganglionares eran independientes ⁽⁴⁾.

Moore en 1867, es el primer cirujano en proponer la extirpación en bloque de la mama con la piel y los tejidos adyacentes comprometidos, así como los ganglios axilares en continuidad con la mama para evitar recurrencias locales ocasionadas por cirugías más limitadas que él consideraba inadecuadas ^(8,9). Halsted en su primera publicación en 1894 de 50 mastectomías radicales, incluyó en la mayoría de los casos el vaciamiento infra y supraclavicular llevando a cabo la disección del cuello hasta la bifurcación de la carótida, con sección de la clavícula en algunos casos ⁽¹⁰⁾. En 1907, el mismo autor, publica los resultados del seguimiento de 232 pacientes, de las cuales 119 (51 %) fueron sometidas a disección cervical, 101 en el mismo momento de la mastectomía y 18 en un segundo tiempo. Obtuvo una supervivencia de 85 % a los tres años cuando la axila y el cuello resultaron negativos, 31 % cuando la axila fue positiva y el cuello negativo y 10 % cuando la axila y el cuello resultaron positivos. La metástasis supraclavicular estuvo presente en el 18,5 % al momento del diagnóstico; consideró como una contraindicación para disecar el cuello que hubiese ganglios positivos en el ápex de la axila o ganglios palpables en el cuello ⁽¹¹⁾. Ya comenzaba a establecerse la presencia de

enfermedad ganglionar metastásica en el cuello como un factor de mal pronóstico ⁽⁹⁾.

Desde 1982 hasta 2002, la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* clasificó la metástasis supraclavicular como M1, estadio IV, en base a su mal pronóstico ^(11,12), sin embargo, los estudios fueron demostrando que, aunque representa un factor de mal pronóstico, este, por sí solo no es tan grave como la presencia de metástasis a distancia. En tal sentido, a partir de la 6ª edición de la *AJCC* que entró en vigencia en 2003 ^(13,14) y se mantuvo en la 8ª edición de 2018, la metástasis ganglionar supraclavicular se clasifica como N3c, y en ausencia de metástasis a distancia, junto con los N3a y N3b, constituyen el estadio IIIC.

Aunque no es el objetivo de este artículo, es necesario mencionar cómo ha evolucionado el tratamiento del cáncer de mama luego de que la cirugía radical o ultra radical fuera la única modalidad de tratamiento hasta finales del siglo XIX, sobre todo en enfermedad localmente avanzada, hasta el tratamiento multimodal, la cirugía preservadora, la biopsia del ganglio centinela y el tratamiento cada vez más personalizado de hoy en día. La incorporación de la radioterapia a finales del siglo XIX, pero fundamentalmente en el siglo XX, pasó a tener un papel protagónico definitivo en el tratamiento del cáncer de mama. Robert Abbe, un cirujano estadounidense, en 1904, fue el primero en utilizar *radium* en una paciente con cáncer de mama. El cirujano británico Geoffrey Keynes fue el primero en Europa en reportar su experiencia empleando agujas de *radium* para el tratamiento del cáncer de mama, irradiando no sólo la totalidad de la mama tras una cirugía conservadora sino también las áreas ganglionares axilar, supraclavicular y de la cadena mamaria interna ⁽¹⁵⁾. Hans Holdfelder en 1926 diseñó los campos tangenciales con radioterapia externa para reducir la neumonitis por radiación ^(16,17) y el escocés Robert McWhirter, en la década de 1940 propuso como tratamiento

estándar la mastectomía total con radioterapia al lecho tumoral, a la axila e incluyó la cadena mamaria interna y la fosa supraclavicular (FSC) en los campos de tratamiento^(7,18). Su argumento se basó en que, si la axila era clínicamente negativa, se hacían disecciones innecesarias y cuando era positiva la mastectomía radical en la mayoría de los casos no controlaba la enfermedad. En los 757 casos operados (estadios I y II), obtuvo una supervivencia a los 5 años del 62 %. Desde entonces son innumerables las publicaciones que demuestran el beneficio de la radioterapia adyuvante luego de la mastectomía radical donde se incluye la FSC en los campos de tratamiento dependiendo del estadio y número de ganglios axilares comprometidos. Baclesse, en París, en 1930 propone el uso de radioterapia como tratamiento único o luego de una cirugía limitada⁽⁷⁾, sentando las bases del tratamiento preservador de la mama popularizados luego por Veronesi⁽¹⁹⁾ y Fisher⁽²⁰⁾ entre otros⁽⁷⁾. Actualmente más de dos tercios de las pacientes tratadas por cáncer de mama recibirán alguna modalidad de radioterapia en algún momento del tratamiento.

Los tratamientos quirúrgicos radicales y luego la incorporación de la radioterapia con el fin de lograr el control locorregional de la enfermedad y en algunos casos la curación, resolvía solo una parte del problema, porque muchas de las pacientes fallecían por enfermedad metastásica a distancia, con o sin enfermedad locorregional. Esta situación hacía pensar en la naturaleza sistémica de la enfermedad y en la necesidad de incorporar un tratamiento de acción sistémica en el manejo de la misma⁽²¹⁾.

Los primeros tratamientos con quimioterapia se hicieron con ciclos cortos de Thiotepa, mostaza nitrogenada o ciclofosfamida⁽²¹⁾. En 1958 comienza el reclutamiento de pacientes de 23 instituciones (*NSABP*) para recibir trietileno fosforamida (Thiotepa) como adyuvante a la mastectomía radical por carcinoma primario

y Fisher y col., publican los resultados del estudio aleatorizado de 826 pacientes luego de diez años de seguimiento con una falla del tratamiento en 76 % y una supervivencia global de 24,9 %, la cual estuvo influenciada por el número de ganglios, siendo de solo 13,4 % cuando el número de ganglios comprometidos era igual o mayor a cuatro. Los beneficios los obtuvieron en premenopáusicas y los resultados no fueron muy alentadores^(21,22). En 1978 Nissen-Meyer y col., publicaron una serie de 507 pacientes de un estudio cooperativo de varios hospitales escandinavos que recibieron un curso de ciclofosfamida luego de la mastectomía y lo compararon con un grupo control sin quimioterapia adyuvante. Obtuvieron una diferencia de 10,7 % de supervivencia libre de enfermedad y de 10,4 % en la supervivencia global a los 4 años a favor del grupo que recibió quimioterapia. Esa diferencia se mantuvo luego de 10 años de seguimiento⁽²³⁾. Comenzaron así, a verse los beneficios del tratamiento multimodal del cáncer de mama, tanto en el control locorregional como en las recaídas a distancia. Surgieron luego otros estudios para evaluar su uso por tiempos prolongados en pacientes considerados de alto riesgo por el compromiso axilar. Aparecen entonces los primeros trabajos de la *NSABP*^(24,25) y de Bonadonna y col.⁽²⁶⁾, publicados el mismo año, obteniendo beneficios en la supervivencia libre de recaídas y en la supervivencia global. En ambos estudios los beneficios fueron mayores cuando la axila tenía de 1 a 3 ganglios positivos que aquellos obtenidos con 4 o más ganglios positivos. Se observa, de igual manera, mayor beneficio cuando se utiliza más de una droga. Aparecen luego múltiples publicaciones con esquemas de tratamiento con múltiples drogas en los que se obtienen mejores resultados, pero siempre a expensas de mayor toxicidad⁽²¹⁾.

Otro beneficio demostrado de la quimioterapia, fue su aplicación inicialmente como tratamiento

neoadyuvante o de inducción, en la enfermedad localmente avanzada que se consideraba irresecable, bien sea por la extensión del tumor a piel y/o estructuras profundas, enfermedad fija en la axila, extensión supraclavicular o por carcinoma inflamatorio, con la finalidad de hacerlas operables ^(27,28). Hortobayi y col., reportan los resultados del tratamiento multimodal con tres ciclos de tres drogas (FAC) e inmunoterapia (BCG) a pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3, T4, N2, N3) sin metástasis a distancia, seguidas de mastectomía y/o radioterapia, y luego quimioterapia hasta completar dos años de tratamiento. Luego de completar el tratamiento, 49 de 52 pacientes (94 %) estaban libres de enfermedad. De los tres casos que tuvieron persistencia de enfermedad, dos la manifestaron en la FSC y el otro con enfermedad fija en la axila. A los 60 meses de seguimiento, el 59,6 % había tenido alguna recaída, 11 (21 %) con recaída locoregional, sin embargo, no hubo recaídas en la FSC ⁽²⁹⁾. Con el tiempo, múltiples publicaciones han demostrado el valor de la quimioterapia neoadyuvante, no solo con el objetivo de hacer resecable la enfermedad localmente avanzada catalogada como irresecable, sino los beneficios demostrados en enfermedad resecable con axila positiva, al permitir evaluar la respuesta de la enfermedad *in vivo* y, aún más, poder convertir casos donde se requería de inicio una mastectomía total en una cirugía preservadora, al menos, en un 25 % de los casos en promedio. Por el contrario, la necesidad de conversión de una cirugía preservadora en una mastectomía total por progresión durante la terapia neoadyuvante se presenta en menos del 5 % ⁽²⁷⁾. Por otra parte, la respuesta al tratamiento y, particularmente, la respuesta patológica completa, es un factor pronóstico importante y se considera hoy en día un marcador predictivo favorable de supervivencia libre de recurrencia y de supervivencia global ⁽²⁸⁾. En un estudio multicéntrico de reciente publicación con 27 895

casos con respuesta patológica completa luego de quimioterapia neoadyuvante, hubo mejor supervivencia libre de eventos y mejor global, estadísticamente significativa, especialmente en los triple negativos (TN) ⁽³⁰⁾.

La enfermedad metastásica supraclavicular se puede presentar al momento del diagnóstico de la enfermedad (estadio IIIC) o en forma de recaída. En el momento del diagnóstico se presenta en un porcentaje variable, generalmente en pacientes con un compromiso axilar importante ⁽¹²⁾ aun cuando, puede presentarse como metástasis en salto en tumores de los cuadrantes superiores o con compromiso de la cadena mamaria interna ⁽³¹⁾. Jackson en una revisión de la literatura publicada en 1966, reporta una incidencia entre 8 % y 24 % ⁽¹⁾. Halsted reportó una incidencia de 18,5 %. En 119 casos en los que realizó disección supraclavicular encontró compromiso ganglionar en el 37 % ⁽¹¹⁾. Papaioannou y Urban, en una revisión de 60 casos de disección supraclavicular, 15 (25 %) con ganglios palpables y 45 clínicamente negativos. De los 15 casos con ganglios palpables, 12 (80 %) resultaron positivos y de los no palpables, 16 (35 %) resultaron positivos patológicamente. Todos los casos tenían importante compromiso en la axila ⁽¹²⁾. En una publicación más reciente de 48 pacientes a quienes se les practicó mastectomía radical por enfermedad localmente avanzada operable (T3 o T4) con infiltración limitada de la piel, con axila clínicamente negativa o enfermedad axilar positiva móvil, región supraclavicular clínicamente negativa y ausencia de metástasis, en este grupo de pacientes se realizó disección cervical por debajo del omohioideo, en lo que corresponde al nivel IV. Se obtuvo como resultado, 33 % de enfermedad metastásica oculta en las pacientes con 1-3 ganglios axilares positivos, 6,6 % en 4-9 ganglios axilares positivos y 52 % en pacientes con 10 o más ganglios axilares positivos (P=0,002). Ninguna paciente con axila negativa tuvo metástasis supraclavicular y una

sola tuvo compromiso supraclavicular con el nivel III axilar negativo. Incluyeron la evaluación de los receptores hormonales y el HER2 los cuales no fueron factores estadísticamente significativos para el compromiso de la región supraclavicular ⁽³¹⁾.

La evaluación clínica, por sí sola, es insuficiente para evaluar los grupos ganglionares regionales. La literatura reporta que la precisión, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del examen físico al comparar con los resultados de la patología está entre 61 % a 68 %, 65 % a 82 % y 50 % a 61 %, respectivamente ⁽³²⁾. La metástasis supraclavicular puede ser detectada clínicamente, sin embargo, el porcentaje de enfermedad metastásica supraclavicular detectada por patología luego de disección de la región cervical durante la mastectomía radical en ausencia clínica de la misma, alcanza hasta 35 %, siendo la condición más frecuente el grado de compromiso de la axila ⁽³³⁾. Otras formas de detección son los estudios de imagen, como el ultrasonido (US), la tomografía axial computada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y el PET-CT, los cuales son capaces de modificar el estado ganglionar de la enfermedad en distintos porcentajes, pudiendo modificar así los esquemas de tratamiento y campos de radioterapia ^(33,34). Es bien conocido el papel del US en la evaluación de la axila y su utilidad para realizar la punción ecoguiada para confirmación citopatológica de la enfermedad metastásica, tanto en axila clínicamente positiva como en axila negativa con ganglios ecográficamente sospechosos, lo cual puede obviar la necesidad de identificación y biopsia del ganglio centinela ^(35,36). Iyengar y col., en un estudio de 865 pacientes con carcinoma de mama estadio III que recibieron radioterapia como parte del tratamiento, fueron evaluadas previamente con US identificaron compromiso ganglionar más allá de los niveles I y II de la axila en 37 % de los casos. En el 93 %

de los casos se realizó confirmación histológica de enfermedad metastásica. Los grupos ganglionares adicionales fueron: infraclavicular 32 %, supraclavicular 16 %, y cadena mamaria interna 11 %. En 1/3 de las pacientes se modificó el plan de tratamiento con radiaciones ⁽³⁷⁾. Si bien en las pacientes tratadas inicialmente con cirugía se obtiene un conocimiento del número de ganglios comprometidos y por lo tanto del estatus ganglionar bastante preciso con fines pronósticos, los pacientes que van primero a quimioterapia tienen una información más limitada del compromiso patológico ganglionar. Yoo y col., en una revisión de 260 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante por enfermedad localmente avanzada a las que se les realizó TAC pretratamiento, 88 (33,3 %) presentaron recaída y todas presentaron un mayor número de ganglios comprometidos por TAC. La cantidad de ganglios mayores de 1 cm se correlacionó con mayor porcentaje de recaídas. Encontraron 21 pacientes (5,4 %) con ganglios supraclaviculares aumentados de tamaño que se correlacionaron con un mayor compromiso axilar y una menor supervivencia libre de enfermedad ⁽³⁸⁾.

La RMN con contraste se usa cada vez con mayor frecuencia para evaluar la extensión de la enfermedad en la glándula mamaria y ha sido demostrada su utilidad para evaluar el compromiso ganglionar, con una sensibilidad del 83 % y especificidad del 90 % ⁽³³⁾. El PET-CT ha sido utilizado como método de imagen para la estadificación inicial en cáncer de mama. Greco y col., obtuvieron una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 94 %, 86 % y 90 % respectivamente, para detectar metástasis axilares. Wahl y col., estudiaron 360 pacientes a quienes se les realizó PET-CT seguido de disección axilar y obtuvieron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 61 %, 80 %, 62 % y 79 % respectivamente ⁽³³⁾. Gunalp y col., en un estudio retrospectivo realizando PET-CT a 336 pacientes con confirmación histológica pre

o posoperatoria, el estudio incrementó el estadio en 29 % de los estadios IIA, 46 % de los estadios IIB, 58 % de los estadios IIIA y 100 % de los estadios IIIB. Se detectaron ganglios positivos extra axilares en el 10 %⁽⁴⁰⁾. Lee y col., reportaron los resultados de PET-CT en 77 pacientes con cáncer de mama estadio IIIC y evaluaron el índice de *SUV* (*Standardized Uptake Value*) en el primario, la axila y supraclavicular encontrando que el *SUV* aumentado del tumor primario y de la metástasis supraclavicular resultaron un factor pronóstico desfavorable en la sobrevida a cinco años⁽³⁹⁾.

Ha quedado bien establecido que el compromiso ganglionar supraclavicular *per-se*, tiene un factor pronóstico desfavorable, pero menos grave que la enfermedad metastásica a distancia, por lo que a partir de la sexta edición de la clasificación de la *AJCC* pasó de ser M1 (estadio IV) a N3c (estadio IIIC)^(13,14). Como ya hemos descrito, el manejo terapéutico de este grupo de pacientes ha pasado por distintas etapas, desde la cirugía radical con linfadenectomía supraclavicular, la incorporación de la FSC en los campos de la radioterapia y luego los tratamientos multimodales con la quimioterapia, primero como adyuvante y luego en su forma neoadyuvante. Brito y col., del *MD Anderson*, publicaron en 2001 su experiencia con el tratamiento multimodal en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con metástasis supraclavicular ipsilateral, para ese entonces, consideradas como estadio IV. Revisaron los registros de 598 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, de las cuales 70 (11,7 %) tenían enfermedad metastásica supraclavicular ipsilateral en el momento del diagnóstico, sin evidencias de metástasis a distancia. Luego de tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante, en una primera etapa con fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), en la segunda etapa con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VACP) y en

una tercera etapa, 4 ciclos de FAC, al final de los cuales la paciente iba a tratamiento locorregional: mastectomía radical con disección axilar, de los niveles I y II o radioterapia sola, incluyendo la región supraclavicular, si la paciente no tenía respuesta al tratamiento o presentaba respuesta clínica completa, o ambas modalidades. Luego de un seguimiento promedio de 11,6 años, la respuesta global a la terapia de inducción fue del 89 %, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años fue de 34 % y 32 % respectivamente, con una supervivencia global a los 5 y 10 años de 41 % y 31 %, respectivamente. Concluyen que las pacientes con metástasis supraclavicular ipsilateral, en ausencia de metástasis a distancia, deben catalogarse como estadio III, porque tienen un comportamiento y pronóstico similar al cáncer localmente avanzado estadio IIIB y pueden ser tratadas con intención curativa⁽⁴¹⁾. Grotenhuis y col., en su revisión, comentan sobre lo heterogéneo de la muestra evaluada por Brito y col.⁽⁴²⁾, en la siguiente publicación de los mismos autores, solamente con el grupo de pacientes que completaron las tres modalidades de tratamiento. Huang y col., reportaron una respuesta clínica completa en 18 % y parcial del 57 %. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a los cinco años fue de 30 % y 47 %, respectivamente. Las pacientes que recibieron una mayor dosis de radiación a la FSC, no tuvieron mayor porcentaje de control locorregional⁽⁴²⁾. En un estudio publicado por Ogino y col., en el que compararon subgrupos de pacientes con enfermedad localmente avanzada, con y sin metástasis supraclavicular, sin evidencias de enfermedad metastásica y pacientes con enfermedad metastásica a distancia, la supervivencia libre de enfermedad y global a cinco años, fue de 25 % y 34 % respectivamente en el grupo con metástasis supraclavicular y de 39 % y 48 % respectivamente en el grupo con enfermedad localmente avanzada sin compromiso supraclavicular. En el grupo

con enfermedad metastásica a distancia la supervivencia a cinco años fue de solo 20 %, sin embargo, en esa publicación no se mencionan los detalles del tratamiento⁽⁴²⁾. Park y col., evaluaron la respuesta de la radioterapia regional luego de quimioterapia neoadyuvante y cirugía en pacientes con N3 diagnosticadas por PET positivo y sin evidencias de metástasis a distancia. De un total de 55 pacientes, 29 (53 %) resultaron N3c. Las recaídas se presentaron en el 36 %, todas ellas a distancia, acompañadas o no de recaída locorregional. La recaída regional solo se presentó en 8 pacientes (14,5 %). El aumento de la dosis de radioterapia en la FSC ni en los otros sitios de captación de N3 con el PET, se asoció con una mejoría del control regional de la enfermedad⁽⁴³⁾. En el mismo orden de ideas, Wu y col., en un estudio retrospectivo de 39 pacientes con metástasis supraclavicular ipsilateral en cáncer de mama sin evidencia de metástasis a distancia, recibieron tres ciclos de diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante y fueron sometidas a mastectomía radical, seguida de quimioterapia posoperatoria. De ellas, solo el 59 % recibió radioterapia al final del tratamiento por dificultades socioeconómicas. En todas aquellas pacientes que recibieron radioterapia se incluyó la FSC en el campo de tratamiento y en 18 % se dio un *boost* adicional supraclavicular. Hubo recurrencia locorregional en 14 casos (35,9 %), de los cuales 5 (12,8 %) recayeron en la FSC. Al comparar el grupo que recibió radioterapia con el que no la recibió, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de recaídas y supervivencia global a los cinco años (81 % y 46 % respectivamente en ambos grupos). Concluyen que la radioterapia no ofreció beneficio a las pacientes⁽⁴⁴⁾, sin embargo, la muestra resultó muy pequeña para sacar conclusiones.

A pesar de que parece estar demostrado que las pacientes con diagnóstico de enfermedad localmente avanzada con metástasis supra-

clavicular se benefician y, como sugieren las guías de *NCCN*⁽⁴⁵⁾, deberían ser tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante, seguida del tratamiento locorregional, generalmente cirugía y finalmente de radioterapia, todo parece indicar que sigue sin estar plenamente establecido. Se realizó una encuesta en el Reino Unido donde participaron cirujanos mastólogos y cirujanos de cabeza y cuello, junto con otros clínicos, sobre el manejo de una paciente (caso clínico) con un tumor T3 con una metástasis supraclavicular confirmada por punción con aguja fina (PAF), receptores de estrógenos (RE) positivos y HER2neu negativo. No se especificó el estado de la axila. De 117 encuestas, el 61 % consideró la metástasis supraclavicular, como estadio IV, en contraposición a la actual clasificación de la *AJCC*. En cuanto al manejo, 65 % propusieron tratamiento quirúrgico del cuello y 35 % tratamiento no quirúrgico. De aquellos que sugirieron cirugía, el tipo de cirugía fue: disección radical en 14, disección radical modificada en 28, disección selectiva II-V en 15 y disección limitada a niveles IV y V en 6 de los encuestados⁽⁴⁴⁾. Esto demuestra que el manejo de la metástasis supraclavicular en el cáncer de mama resulta controversial y aún no tiene pautas definidas de tratamiento⁽⁴⁶⁾.

Posiblemente resulte aún más controversial el manejo de la recaída en el cuello o metástasis metacrónica, la otra forma de presentación de la metástasis cervical del cáncer de mama. La incidencia de recaída supraclavicular varía en las diferentes publicaciones y ha venido disminuyendo en el tiempo con los adelantos en los tratamientos multimodales. Su aparición depende de varios factores, entre ellos, el compromiso axilar, considerado el de mayor importancia, de las características del tumor primario, los receptores hormonales (RH), HER2-neu y del esquema tratamiento recibido previamente. Jackson y col., reportaron una

incidencia del 12 %; 15,5 % cuando la axila era positiva y 5,5 % si estaba negativa. El intervalo promedio de aparición luego de la mastectomía fue de 18 meses, y si la FSC había recibido radioterapia fue de 24 meses, aun cuando esta no modificó la supervivencia global y la mortalidad a los cinco años que alcanzó el 70 %. Sin embargo, la supervivencia en las pacientes con recurrencia regional limitada a la FSC fue 9 % superior a los cinco años comparada con las recurrencias locorregionales de otra localización ⁽¹⁾. Chen y col., en su serie reportan recaídas supraclaviculares en 113 de 2 658 pacientes (4,3 %), las cuales estuvieron correlacionadas con el tamaño tumoral, alto grado histológico, invasión angiolinfática, receptores de estrógeno negativos (70 %) y una fase S mayor de 4 % por citometría de flujo. En relación al estatus de la axila, la FSC resultó positiva cuando hubo compromiso hasta los niveles I, II y III en 5,5 %, 9,2 % y 15,1 % respectivamente, siendo los factores más significativos, los niveles axilares, el número de ganglios y el grado histológico ⁽³¹⁾. En otra publicación ulterior de los mismos autores en la que comparan el pronóstico de la metástasis supraclavicular con o sin metástasis a distancia en relación con el compromiso axilar, la supervivencia a los cinco años de las pacientes con recaída local, supraclavicular y a distancia fue de 33,6 %, 34,9 % y 9,1 % respectivamente. De nuevo obtuvieron una correlación entre el número y los niveles ganglionares axilares comprometidos y la supervivencia global a los cinco años. En las pacientes en las cuales se logró un mejor control regional de la enfermedad, se obtuvo una supervivencia global significativamente mejor a los cinco años (63,7 % vs. 18,3 %). En las pacientes que realizaron biopsia escisional o disección de los niveles IV y V del cuello, sin dejar enfermedad macroscópica residual se logró un mejor control locorregional (42,4 % vs. 16,3 %) ⁽⁴⁷⁾. Fentiman y col., compararon

la recaída supraclavicular con las recaídas en piel luego de las mastectomías radicales, obteniendo una supervivencia libre, similar en las recaídas de la FSC y las recaídas cutáneas múltiples, con un pronóstico mejor en los casos de recaída cutánea única resecable. Estos autores sugieren como tratamiento regional con escisión y radioterapia seguidas de tratamiento sistémico en la recurrencia supraclavicular por el alto riesgo de desarrollar enfermedad a distancia ⁽⁴⁸⁾. Aun cuando la metástasis supraclavicular como única manifestación de recaída tiene un pronóstico discretamente mejor que la enfermedad metastásica a distancia, la mayoría de los autores sostienen que la mitad o más de las pacientes tendrán una recaída a distancia en algún momento. Van der Sangen y col., publicaron la evolución de 42 pacientes con recaída supraclavicular sin evidencias de enfermedad metastásica a distancia. El promedio de aparición luego de tratada la enfermedad primaria fue de 2,5 años. La lesión fue palpable en todos los casos. El 60 % recibió radioterapia a la FSC de los cuales, 5 de ellos fueron tratadas con cirugía (sin especificar el tipo de tratamiento realizado) y 16 recibieron quimioterapia. Once pacientes recibieron tratamiento hormonal solamente. Se obtuvo una remisión completa en el 83 % de los casos y en las cinco pacientes tratadas con cirugía sola o con otra modalidad de tratamiento se obtuvo control regional de la enfermedad. En 13 pacientes tratadas con radioterapia y hormonoterapia hubo una remisión completa, sin embargo, 5 presentaron una segunda recaída supraclavicular. El 79 % de los casos presentó recaída a distancia. La supervivencia global a cinco años y la supervivencia libre de recaída a distancia fueron de 38 % y 22 % respectivamente ⁽⁴⁹⁾. Pergolizzi y col., en un estudio prospectivo multicéntrico incluyeron 44 pacientes con recaída supraclavicular ipsilateral sin evidencias de metástasis a distancia que recibieron seis ciclos de quimioterapia y

radioterapia dirigida al ápex de la axila y la FSC luego del tercer ciclo. La respuesta al tratamiento fue del 94,9 % con un tiempo medio a la progresión de 28 meses y de supervivencia de 40 meses. La supervivencia global actuarial y la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años fueron de 35 % y 20 % respectivamente ⁽⁵⁰⁾.

Se ha establecido que, en general, las pacientes con tumores con receptores hormonales (RE y RP) positivos tienen mejor pronóstico, con mayor supervivencia libre de recaídas y global que cuando estos están negativos ⁽⁵¹⁾. Belkacemi y col., sostienen que las pacientes HER2-neu positivos y los triple negativos (TN), tienen una probabilidad de recaída 6 a 8 veces mayor que los luminales A ⁽⁵²⁾, sin embargo, en relación con el HER2-neu positivo su pronóstico ha mejorado con el advenimiento del trastuzumab, pasando a ser el grupo de los TN el de peor pronóstico ⁽⁵¹⁾. Ha tratado de establecerse la relación entre el estatus de los receptores hormonales y el HER2-neu entre otros factores moleculares del tumor primario y la aparición de recaída supraclavicular, sin embargo, los resultados no son concluyentes. Chen y col., en su publicación reportan RE negativos en el 60,5 % y RP negativos en el 63,9 % de las pacientes con recaídas supraclaviculares ⁽⁴⁷⁾. Pedersen y col., en un grupo cooperativo (DBCCG) en 305 casos de recaídas supraclaviculares, reportaron receptores hormonales positivos en 46 % y negativos en 31 %, sin embargo, en 23 % dicho estatus era desconocido ⁽⁵³⁾. Lee y col., reportaron el tipo luminal en 52 %, HER2-neu positivo en 16,3 % y TN en 32, 7% ⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, ha sido demostrado que, en un grupo significativo de pacientes con recaída supraclavicular, el estatus de los receptores hormonales y molecular, cambia en relación al del tumor primario. Spronson y col., encontraron un cambio en el estatus de receptores hormonales en 23 % en el caso de los RE y de 31 % en los RP. En la mayoría cambiaron de positivos a negativos ⁽⁵⁴⁾. Thangarajah y

col., analizaron 20 pacientes y encontraron una discordancia entre los RE, RP, y HER2-neu del tumor primario y la recaída supraclavicular en 20 % 36,8 % y 29,4 %, respectivamente, con una discordancia total del 52,9 %. El 60 % resultaron RH positivos con HER2 negativos y el 20 % tipo *basal like* ⁽⁵⁵⁾. Nguyen y col., en un estudio de 67 casos encontraron discordancias entre los RE, RP y el HER2 entre el tumor primario y la metástasis supraclavicular en el 26,9 %, 38,8 % y 22,4 % respectivamente, con un cambio global del 37,3 % ⁽⁵⁶⁾. McAnena y col., estudiaron el impacto del cambio del subtipo molecular entre el tumor primario y la recaída en 132 pacientes en el pronóstico. Encontraron cambios en el subtipo en 31 (23,5 %) de los casos. Las pacientes que cambiaron de luminal A a TN (58 %) fueron las que tuvieron una menor supervivencia luego de la recurrencia, 46,8 meses vs. 67, al compararlas con los que se mantuvieron como luminales A ⁽⁵⁷⁾. Estos datos demuestran la tendencia a la desdiferenciación en la recaída locorregional.

Existen discrepancias en la literatura sobre el tratamiento de la recaída cervical del carcinoma de mama. No hemos encontrado en la literatura revisada trabajos prospectivos aleatorizados donde se comparen las distintas modalidades de tratamientos disponibles, solas o combinadas. La mayoría de las publicaciones son estudios retrospectivos de pocos casos y con varias modalidades de tratamiento. La inclusión de la FSC en el campo de la radioterapia en pacientes de riesgo, como bien se ha descrito, ha disminuido de forma significativa la incidencia de recaídas supraclaviculares. Las primeras publicaciones sobre el tratamiento de las recaídas fueron con radioterapia ⁽¹⁾ o simple escisión seguida de radioterapia ^(12,48). Otros autores han realizado disecciones de los niveles IV y V con o sin radioterapia ⁽⁴⁷⁾. La quimioterapia, la hormonoterapia y el trastuzumab, han demostrado su utilidad en el manejo de estas pacientes. También parece estar demostrado

que lograr un control regional de la enfermedad mejora la supervivencia global al retardar la aparición de metástasis a distancia.

La cirugía puede tener un papel importante en el tratamiento de la recaída supraclavicular en ausencia de metástasis a distancia, la cual puede consistir en la simple resección de una metástasis única o biopsia escisional, una disección regional o selectiva de los niveles IV y VB o una disección de los niveles II al V, sin embargo, su indicación no está bien establecida.

Chen publicó una serie donde realizó disección de los niveles III, IV y V en 49 pacientes con recaída supraclavicular y las comparó con las pacientes sin disección cervical obteniendo un beneficio tanto en la supervivencia global a los 5 y 10 años como en la recurrencia regional y en la aparición de metástasis a distancia ⁽⁵⁸⁾. Laurent y col., evaluaron el beneficio de la disección cervical en 12 pacientes con metástasis supraclavicular al momento del diagnóstico (grupo I) y 5 pacientes con recaída supraclavicular (grupo II). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los tres años fue de 75 % y 83,3 % respectivamente en el grupo I y del 60 % del grupo II. Los receptores hormonales fueron negativos en el 91,6 % del grupo I y en 80 % de los casos del grupo II. El HER2-neu fue positivo en el 50 % del grupo I y en 60 % del grupo II. El 50 % en el grupo I y 66,6 % en el grupo II resultaron TN. Este autor considera que la disección cervical debe incluirse como parte del tratamiento de la persistencia de enfermedad supraclavicular residual luego de tratamiento neoadyuvante o en la recaída cervical, en ausencia de metástasis a distancia ⁽⁵⁹⁾. Cho y col., realizaron disección cervical de los niveles III, IV y V en cinco pacientes con recaída supraclavicular, tres ipsilaterales y dos contralaterales, con ausencia de metástasis a distancia ⁽⁶⁰⁾. Todas las pacientes se encontraban libres de enfermedad a los 48, 32, 57,14 y 10 meses luego de la cirugía. La recaída cervical

puede estar limitada a la FSC, pero también puede comprometer en forma retrógrada otros niveles del cuello, en cuyo caso es indiscutible la indicación de una disección cervical reglada de los niveles II al V ⁽⁶¹⁾.

En resumen, la metástasis supraclavicular en ausencia de enfermedad metastásica es una condición relativamente poco frecuente, tanto en la presentación primaria como en recaída. Aunque tiene una connotación de mal pronóstico, es menos grave que cuando se acompaña de recaída locorregional extensa o enfermedad metastásica a distancia. Esta última se desarrolla entre 50 % y 78 % de las pacientes en algún momento de la enfermedad. Aun cuando hay varios factores que aumentan la probabilidad de su presentación, el de mayor importancia es el grado de compromiso axilar en el momento del diagnóstico. Existe una mayor tendencia a presentarse en pacientes con receptores hormonales negativos y especialmente en los TN. En caso de recurrencia supraclavicular, el estado de los receptores hormonales y el HER2-neu puede resultar diferente al del tumor original hasta en la mitad de los casos. Este hecho debe ser tomado en cuenta para el plan de tratamiento y por eso es recomendable, no solo confirmar histológicamente la metástasis, sino realizar su estudio molecular por inmunohistoquímica.

El tratamiento sigue siendo controversial y no hay consenso ni pautas establecidas, así especialmente por la falta de evidencia suficiente, fundamentalmente dada por su baja frecuencia. Hasta la fecha solo se dispone de publicaciones con pequeño número de casos, estudios retrospectivos, sin aleatorización e incluso discordancia entre la definición del compromiso supraclavicular y la falta de precisión, por algunos autores, de su ubicación en el cuello, entre el nivel IV o V. Sin embargo, podríamos sintetizar, en base a la literatura revisada, que la metástasis supraclavicular presente al momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, como

estadio IIIC, hoy por hoy, es indicación para la mayoría de los autores y las guías del *NCCN* para tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, seguida de tratamiento locorregional con cirugía radical si la enfermedad es resecable y radioterapia incluyendo la FSC en los campos. Pocos autores proponen extender la cirugía a una disección cervical de los niveles III, IV y V. En relación con las recaídas en la FSC, existen mayores discrepancias, sin embargo, considerando que con un buen control regional se aumenta el intervalo libre de enfermedad y de supervivencia global, pareciera que, en ausencia de enfermedad macroscópica, bien sea, por una biopsia escisional o, preferiblemente, una disección reglada de al menos los niveles IV y V, seguida de quimioterapia y radioterapia y, de estar indicado, trastuzumab y hormonoterapia sería una buena opción de tratamiento. Finalmente podemos decir que, con base en los datos disponibles y factores mencionados, que debe individualizarse el manejo de cada paciente, y que se necesitan estudios prospectivos multicéntricos con mayor número de pacientes, para obtener conclusiones más sólidas y con mejor nivel de evidencia.

REFERENCIAS

- Jackson SM. Carcinoma of the breast: The significance of supraclavicular lymph node metastases. *Clin Radiol*. 1966;17(2):107-114.
- Lopez F, Rodrigo J, Silver C, Haigentz M, Bishop J, Strojan P, et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E2374-2385. doi: 10.1002/hed.24344.
- Nagarkar R, Wagh A, Kokane G, Sirshendu R, Vanjari S. Cervical lymph nodes: A hotbed for metastasis in malignancy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;(Suppl 1):S976-980.
- Sappey A, Karmanski É, Bry A. Anatomie physiologie pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres. Paris: Delahaye A, Lacrosnier E; 1874.
- Blumgart E, Uren R, Nielsen P, Nash M, Reynolds M. Lymphatic drainage and tumor prevalence in the breast: A statistical analysis of symmetry, gender and node field independence. *J Anat*. 2011;218:652-659.
- Uren R, Howman-Giles R, Thompson J, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med*. 1995;36:1775-1780.
- Uren R, Howman-Giles R, Renwick S, Gillett D. Lymphatic mapping of the breast: Locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg*. 2001;25:789-793.
- Bernardello E, Martin J. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, Barros A, editores. *Cáncer de mama. Historia Universal de la Mastología*. 2ª edición. Caracas: Mc Graw-Gill; 2017.
- Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Med Chir Trans*. 1867;50:245-280.
- Halsted W. The Results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555.
- Halsted W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19.
- Debois JM. The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 1997;173(1):1-12.
- American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott; 1988:145-150.
- Singletary E, Allred C, Ashley P, Bassett L, Berry D, Bland K, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3628-3636.
- Keynes G. The radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Edinb Med J*. 1931;38(2):T19-T36.
- Holfelder H. The management of advanced malignancies (Section of Radiology). *Proc R Soc Med*. 1937;30(6):773-779.
- Chu F, Phillips R, Nickson J, McPhee J. Pneumonitis following radiation of cancer of the breast by tangential technic. *Radiology*. 1955;64(5):642-654.
- McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol*. 1948;21(252):599-610.

19. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11.
20. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast Cancer. *N Engl J Med*. 1985;312(11):665-673.
21. Sorace R, Lippman M. Locally advanced breast cancer. En: Lippman ME, Lichter AS, Danforth DN, editores. *Diagnosis and management of breast cancer*. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1988.p.272-295.
22. Fisher B, Slack N, Ketrych D, Wolmark N. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140(4):528-534.
23. Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Malmio K, Månsson B, Norin T. Surgical adjuvant chemotherapy: Results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer*. 1978;41(6):2088-2098.
24. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Wolmark N. Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *NCI Monogr*. 1986;(1):35-43.
25. Wickerham L, O'Connell M, Costantino J, Cronin W, Paik S, Geyer G, et al. The half century of clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *Semin Oncol*. 2008;35(5):522-529.
26. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976;294(8):405-410.
27. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(5):480-491.
28. Liu S, Melstrom L, Yao K, Russell C, Sener A. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101:283-291.
29. Hortobagay GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of loco regionally advanced breast cancer. *Cancer*. 1983;51(5):763-768. doi:10.1002/1097.
30. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup RA, Reynolds KL, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Can Res*. 2020;3492.2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
31. Chen SC, Chen MF, Hwang TL, Chieh T, Chao, Feng YL, et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:614-619.
32. Virani SJ, Patni S, Shah R. A clinical study to assess the pathological involvement of occult supraclavicular lymph node metastasis in case of locally advanced operable breast carcinoma. *Indian J Cancer*. 2015;52:282-285.
33. Bazan J, White J. Imaging of the axilla before preoperative chemotherapy: Implications for postmastectomy radiation. *Cancer*. 2014;121(8):1187-1194.
34. Yu J, Li G, Li J, Wang Y. The pattern of lymphatic metastasis of breast cancer and its influence on the delineation of radiation fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):874-878.
35. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: A systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1342-1348.
36. Rocha R, Girardi R, Pinto R, Aguilera V. Ultrasonografía axilar e punção aspirativa por agulha fina no estadiamento linfonodal axilar pré-operatório em pacientes com câncer de mama invasivo. *Radiol Bras*. 2015;48(6):345-352.
37. Iyengar P, Strom E, Zhang Y, Whitman G, Smith B, Woodward W, et al. The value of ultrasound in detecting extra-axillary regional node involvement in patients with advanced breast cancer. *Oncologist*. 2012;17:1402-1408.
38. Yoo T, Chang J, Shin H, Han W, Noh D, Moon H. An objective nodal staging system for breast cancer patients undergoing neoadjuvant systemic treatment. *BMC Cancer*. 2017; 17:389. doi: 10.1186/s12885-017-3380-8.
39. Gunalp B, Ince S, Karacalioglu A, Ayan A, Emer O, Alagoz E. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on initial staging and therapy planning for breast cancer. *Exp Ther Med*. 2012;4(4):693-698.
40. Lee SH, Kim SH, Park HS, Kim JH, Kim D, Cho H, et al. The prognostic value of 18F-FDG uptake in the supraclavicular lymph node (N3c) on PET/CT in patients with locally advanced breast cancer with clinical N3c. *Clin Nucl Med*. 2019;44(1):e6-e12.

41. Brito R, Valero V, Buzdar A, Booser D, Ames F, Strom F, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):628-633.
42. Grotenhuis B, Klem T, Vrijland W. Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: A review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:207-212.
43. Park HJ, Shin KH, Cho KH, Park IH, Lee KS, Ro J, et al. Outcomes of positron emission tomography-staged clinical N3 breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, surgery, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e689-695.
44. Wu S, Sun J, Zhou J, Li F, Lin Q, Lin H, et al. The value of radiotherapy in breast cancer patients with isolated ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis without distant metastases at diagnosis: A retrospective analysis of Chinese patients. *Oncol Targets Ther.* 2014;7:281-288.
45. [No author's list]. Invasive Breast Cancer NCCN Guidelines Version 3.2020. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
46. Bisase B, Kerawala C. Survey of UK practice for management of breast cancer metastases to the neck. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94:484-489.
47. Chen S, Chang H, Lin Y, Leung W, Tsai C, Cheung Y, et al. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: Not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(11):1457-1465.
48. Fentiman I, Lavelle M, Caplan D, Miller N, Millis R, Hayward J. The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. *Cancer.* 1986;57:908-910.
49. Van der Sangen M, Coebergh J, Roumen R, Rutten H, Vreugdenhil G, Voogd A. Detection treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2003;98(1):11-17.
50. Pergolizzi S, Adamo V, Russi E, Santacaterina A, Maisano R, Numico G, et al. Prospective multicenter study of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in breast cancer women with the rare clinical scenario of ipsilateral supraclavicular node recurrence without distant metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):25-32.
51. Fragomeni S, Sciallis A, Jeruss J. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):95-120.
52. Belkacemi Y, Hanna N, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and regional breast cancer recurrences: Salvage therapy options in the new era of molecular subtypes. *Front Oncol.* 2018;8:112. doi: 10.3389/fonc.2018.00112. eCollection 2018.
53. Pedersen A, Møller S, Steffensen K, Haahr V, Jensen M, Kempel M, et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: A curable condition? *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:815-822.
54. Sproson L, Herd K, Spedding A, Brennan P, Puxeddu R. Treatment of breast adenocarcinoma metastasis to the neck: Dedifferentiation of the tumor as suggested by hormone markers. *Head Neck.* 2011;1:1095-1099.
55. Thangarajah F, Vogel C, Pahmeyer C, Eichler C, Holtschmidt J, Ratiu D, et al. Profile and outcome of supraclavicular metastases in patients with metastatic breast cancer: Discordance of receptor status between primary and metastatic site. *Anticancer Res.* 2018;38(10):6023-6026.
56. Nguyen T, Nguyen V, Nguyen QT, Phung T. Evaluations of biomarker status changes between primary and recurrent tumor tissue samples in breast cancer patients. *Bio Med Res Int.* 2019;7391237. doi: 10.1155/2019/7391237. eCollection 2019.
57. McAnen P, Mac Guire A, Ramli A, Curran C, Malone C, McLaughlin R, et al. Breast cancer subtype discordance: Impact on post-recurrence survival and potential treatment options. *BMC Cancer.* 2018;18:203 doi: 10.1186/s12885-018-4101-7.
58. Chen S. Survival benefit of neck dissection for patients with breast cancer with supraclavicular lymph node metastasis. *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl 15):S1069. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.1069.
59. Laurent P, Duhoux F, Schmitz S, Fellah L, Galant C, Berliere M. Is there any benefit to perform extensive nodal dissection in primary or recurrent forms of breast cancer with supraclavicular lymph node involvement? Disponible en: URL: http://www.clinicsinsurgery.com/pdfs_folder/cis-v4-id2574.pdf.
60. Cho Y, Jang Y, Kim S. Selective neck dissection for breast cancer with isolated supraclavicular lymph node recurrence. Disponible en: URL: <https://www.asc-abstracts.org/abstracts/70-07-selective-neck-dissection-for-breast-cancer-with-isolated-supraclavicular-lymph-node-recurrence/>
61. Qin R, Zhang Q, Weng J, Liu W, Zhang B, Lv G, et al. Treatment and prognosis for retrograde cervical lymph node metastases in breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(2):154-156.