

Manejo de la axila en cáncer de mama

Dr. Heriberto Medina Franco, Dra. Priscila Rojas García

El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad por neoplasias malignas en las mujeres mexicanas.¹ La presencia de enfermedad metastásica a nivel de ganglios axilares es actualmente considerada como el factor pronóstico más importante para pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.^{2,3} La evaluación clínica de los ganglios no es certera y no existe ningún estudio de laboratorio y/o gabinete que permita predecir en forma fidedigna la existencia de enfermedad ganglionar. Tradicionalmente la evaluación de los ganglios axilares se realizaba mediante la disección de los niveles I y II, lo cual conlleva morbilidad asociada tal como parestesias, limitación de la motilidad del brazo, así como riesgo de linfedema. En la última década ha surgido el concepto de ganglio centinela, el cual fue utilizado por primera vez en melanoma y posteriormente en cáncer de mama. Esto consiste en determinar mediante inyección de colorantes o radiotrazadores el primer ganglio de relevo del drenaje linfático y predecir en forma certera el estado ganglionar de la axila en el caso de cáncer de mama. Actualmente, en centros donde la técnica de ganglio centinela ha sido validada, ha sustituido casi por completo a la disección axilar tradicional.

En la actualidad, la investigación al respecto de manejo de la axila en cáncer de mama se centra en diversos puntos de controversia en relación con el ganglio centinela, entre los que pueden encontrarse las siguientes:

1. Manejo de micrometástasis

Al realizar el patólogo la evaluación de un número limitado de ganglios llamados centinela, se ha permitido una valoración más minuciosa de los mismos, siendo más frecuente la identificación de micrometástasis. Aún no existe una definición universal de las micrometástasis. El consenso actual, de acuerdo a la AJCC es definir como enfermedad micrometastásica al depósito de tumor en el ganglio entre 0.2 y 2 mm, siendo considerada pN1mi. Por otra parte, la identificación de depósitos tumorales menores de 0.2 mm se

consideran pN0 (i+), ya que la mayoría de estas micrometástasis se identifican mediante técnicas de inmunohistoquímica, con tinción para citoqueratinas. Aún más, existen técnicas moleculares de detección de proteínas asociadas a tumor como el RT-PCR, las cuales de ser positivas, clasifican al ganglio como pN0 (mol+).⁴

Existen diversas opciones en relación al manejo del ganglio centinela con micrometástasis, entre éstas: observación, disección axilar, quimioterapia y/o radiación axilar.⁵ En cuanto a las macrometástasis, se puede considerar quimioterapia en caso de tumores primarios < 1 cm con micrometástasis presentes. Sin embargo la edad de la paciente, el tamaño del tumor primario así como de las micrometástasis, la presencia de invasión linfovascular, la positividad a receptores hormonales y expresión génica pueden modificar la decisión.⁵ Además se ha demostrado que la biopsia de ganglio centinela tiene menos morbilidad asociada que la disección axilar simple y que la biopsia de ganglio centinela más disección axilar.⁶ Se han publicado diversos nomogramas que tratan de predecir la posibilidad de tener micrometástasis ganglionares en otros ganglios axilares cuando el ganglio centinela es positivo y así poder tener una mejor orientación sobre la necesidad de completar la disección axilar.

Un estudio presentado en ASCO 2009 por Pulgese MS y cols. analizó el impacto clínico y el pronóstico en pacientes con micrometástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica en comparación con aquellas que presentaron ganglio centinela negativo. Los resultados revelaron que aquellas que fueron diagnosticadas con micrometástasis por tinciones de inmunohistoquímica presentaron un pronóstico más pobre y fueron sometidas a terapia sistémica más frecuentemente que el grupo control. No hubo diferencia en supervivencia libre de enfermedad, ni tampoco en recurrencia axilar en aquellas a las que no se les realizó disección axilar a pesar de tener positividad a la inmunohistoquímica.⁷

Este mismo grupo comparó variables sociodemográficas, patológicas y terapéuticas en pacientes con

Dirección de Cirugía. Sección de Cirugía Oncológica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Correspondencia: Dr. Heriberto Medina Franco. Dirección de Cirugía. Sección de Cirugía Oncológica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Vasco de Quiroga 15 Colonia Sección XVI. Tlalpan DF 14000. Teléfono y fax: 55739321. E-mail: herimd@hotmail.com.

metástasis en ganglio centinela diagnosticado por inmunohistoquímica que fueron sometidas a biopsia excisional de ganglio centinela contra disección axilar. Concluyen que la disección axilar completa fue realizada usualmente en pacientes jóvenes, con receptores a estrógenos negativos y con escalas más altas de los nomogramas publicados. Estas pacientes fueron más susceptibles al recibir tratamiento con quimioterapia, sin embargo, la decisión de terapia adyuvante no se vio alterada por la positividad por inmunohistoquímica del ganglio centinela previamente negativo.⁸

En otros reportes se ha demostrado que las micrometástasis tienen un efecto adverso significativo relacionado a recurrencia y sobrevida, como en el estudio holandés MIRROR, en el cual se valora el impacto en la recurrencia axilar en pacientes que no fueron sometidas a disección axilar completa o radioterapia axilar por cáncer de mama con micrometástasis o células tumorales aisladas en el ganglio centinela.⁹ Los resultados demostraron que al no realizar disección axilar completa o radioterapia axilar en pacientes con micrometástasis aumentó significativamente la recurrencia a los 5 años, a pesar de terapia adyuvante, características de la paciente o del tumor. Por lo tanto en esta investigación se recomienda disección completa o radioterapia axilares.⁹ Debe hacerse notar que dicha diferencia se encuentra solamente en pacientes que cumplen la definición de la AJCC de micrometástasis y no aplica para detección de enfermedad mediante inmunohistoquímica o mediante técnicas moleculares. Este estudio refuerza la decisión de la AJCC de considerar a las micrometástasis como "pN1" mientras que la enfermedad ganglionar menor a 0.2 mm se considera "pN0".

2. Ganglio centinela posterior a aplicación de neoadyuvancia

No se ha demostrado una significancia estadística en la supervivencia de pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante en comparación con las que la recibieron de forma adyuvante.¹⁰ A pesar de esto, sí se ha observado una respuesta en la disminución del tamaño tumoral, lo que favorece la realización de cirugías conservadoras de mama.¹⁰

Se han llevado a cabo publicaciones para comprobar la eficacia del ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, ya que su uso en este caso es controversial.^{10,11} Ha sido demostrado que los estudios histológicos con hematoxilina-eosina son métodos efectivos para el diagnóstico de macrometástasis en ganglio centinela.¹¹ La sensibilidad de esta técnica se ve disminuida después de neoadyuvancia en enfermedad micro y submetastásica.¹¹ De hecho, las Guías del National Comprehensive Cancer Network no recomiendan el uso de ganglio centinela en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante debido a la formación de fibrosis y alteración de la arquitectura axilar.¹⁰ Sin embargo, algunos autores recomiendan realizar biopsia de ganglio centinela con hematoxilina-

eosina en el transoperatorio, incluso después de quimioterapia neoadyuvante para evitar una reintervención quirúrgica.¹¹

3. Aspectos técnicos

El uso de la inmunohistoquímica en nódulos previamente negativos por hematoxilina-eosina ha demostrado ser un método seguro y eficaz para el diagnóstico de micrometástasis y para el estadiaje histopatológico.¹²

El uso de material radiocoloide en linfocentelografía para localizar el ganglio centinela ha provocado un aumento en la incidencia de cáncer de mama en mujeres embarazadas asociado a que en los últimos tiempos se ha observado un incremento en la edad a la que las mujeres deciden embarazarse y dar lactancia a sus hijos. Actualmente existe controversia en cuanto a la seguridad de la linfocentelografía durante el embarazo.¹³ No se han realizado suficientes estudios que analicen la dosis de radiación uterina. Spanheimer PM y cols. presentaron un trabajo durante la reunión de la Society of Surgical Oncology (SSO) donde se mide la radiación uterina resultante de la linfocentelografía. Concluyen que la biopsia de ganglio centinela por medio de esta técnica no expone al feto a niveles de radiación significativos y recomiendan que el embarazo no debe ser una contraindicación para el uso de linfocentelografía.¹³ A pesar de esto, todavía se continúa considerando al embarazo una contraindicación para la utilización de técnicas de medicina nuclear.

Referencias

1. *RHNM*. DGE; SS. México, 2001
2. Pulgiese M, Stempel M, Cody H, et al. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? *Am J Surg* 2009; 198: 532-537.
3. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Positive sentinel lymph node biopsy predicts the number of metastatic axillary nodes of breast cancer. *J Breast* 2009; 18: 244-249.
4. Rampaul R, Miremadi A, Pinder S, et al. Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinel nodes in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 13-116.
5. Wasif N, Ye X, Guliano A. Management of sentinel node micrometastases in breast cancer: lack of adherence to established guidelines. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 8.
6. Bafford A, Gadd M, Lipsitz S, et al. Diminishing morbidity with the increased use of sentinel node biopsy in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 44.
7. Pulgiese M, Stempel M, Patil S, et al. The clinical impact of immunohistochemistry-only metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 34s.
8. Pulgiese M, Karma A, Hsu M, et al. Sentinel node immunohistochemical metastases in breast cancer: Prognostic factors, treatment patterns, and outcomes associated with axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 47.
9. Tjan-Heijnen V, Pepels M, De Boer M, et al. Impact of omission of completion axillary lymph node dissection or axillary radiotherapy in breast cancer patients with micrometastases or isolated tumor cells in the sentinel lymph node: Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 803s.

10. Medina-Franco H, Salgado-Nesme N, Zerón-Medina-Cuairán J. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant systemic chemotherapy in patients with breast cancer. *Breast J* 2009; 15: 549-550.
11. Rubio I, Aznar F, Lirola J, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 45.
12. Smolock C, Hicks D, Tang P, et al. Utilization of frozen section and immunohistochemistry in sentinel node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 60.
13. Spanheimer P, Graham M, Sugg S, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 47.