

Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

Dr. Heriberto Medina Franco, FACS

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial y nacional. Actualmente es la primera neoplasia maligna por su frecuencia en el sexo femenino y la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas, sólo por detrás del cáncer pulmonar. Por su gran frecuencia en países de primer mundo es una de las neoplasias malignas en las que se realiza más investigación.

Diagnóstico

Es bien sabido que el estudio de escrutinio de elección para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la mamografía. Recientemente, se han propuesto técnicas con una mayor sensibilidad, si bien son costosas y de no amplia disponibilidad. En un estudio de la Mayo Clinic presentado en ASCO, sugiere que en población > 70 años con diagnóstico reciente de cáncer de mama, la resonancia magnética (IRM) detecta cánceres ocultos hasta en 6% de las pacientes, demostrando sensibilidad de 100% de este estudio.¹ La detección de tumores ocultos podría explicar el incremento en la utilización de la mastectomía radical modificada sobre la cirugía conservadora demostrada en una cohorte de más de 5,000 pacientes de la misma institución durante los pasados 7 años.² Los estudios anteriores, si bien demuestran gran sensibilidad de la IRM, esto generalmente es a expensas de reducir la especificidad, lo cual puede llevar a un número innecesario de biopsias o bien a negar la posibilidad de conservar la mama en una paciente con un tumor unicéntrico demostrado por estudios rutinarios de imagen (mamografía y ultrasonido). Por lo anterior, puede decirse que la IRM todavía se encuentra en fase de experimentación para definir su papel preciso en la imagen mamaria. En este sentido existen indicaciones precisas de la misma como presencia de metástasis ganglionares con primario desconocido³ o escrutinio en pacientes con cáncer de mama familiar.

Otra técnica novedosa para el escrutinio de cáncer de mama en la población es el diagnóstico guiado por

computadora, donde un programa ayuda en la lectura de la mamografía. En este sentido, un trabajo de la Gran Bretaña presentado en ASCO,⁴ demostró que no existe diferencia entre esta ayuda diagnóstica en comparación con la doble lectura (por dos radiólogos) que debe ser rutina para los estudios de escrutinio. En nuestro país, dada la falta de radiólogos especialistas, una opción es la ayuda de software especializado.

Tratamiento quirúrgico

Se ha establecido por muy diversos estudios que el tratamiento quirúrgico de elección para el cáncer de mama en etapas iniciales es la terapia conservadora del órgano, que implica la tumorectomía más exploración de ganglios axilares y radioterapia adyuvante. Dicho tratamiento conservador no reduce la posibilidad de curación de las pacientes cuando se compara con el tratamiento radical que implica la excisión completa de la glándula.⁵ Pese a la evidencia, la cirugía conservadora de la mama es aún muy infrautilizada; de hecho, en un estudio presentado en la SSO de mujeres del estado de California, aquéllas de origen latino, se presentan con tumores de mayor tamaño, con mayor proporción de ganglios positivos y existe mayor frecuencia de mastectomía en comparación con mastectomía radical entre este grupo de mujeres.⁶ En cánceres avanzados la terapia quirúrgica cuando se utiliza de inicio hace necesario por cuestiones técnicas la realización de mastectomía radical. Estudios recientes, tal como el presentado en ASCO, de la Universidad de Chapel Hill, demuestran en 236 pacientes con cáncer de mama avanzado (estadios II y III) que la utilización de quimioterapia neoadyuvante permite la realización de terapia conservadora de la mama, con una tasa de recurrencia local de 5% a 5 años (no diferente de la mastectomía) y sobrevida de 90% a este mismo periodo de tiempo.⁷ Lo anterior, aunado a una evidencia cada vez más creciente en este sentido, pone de manifiesto que ante la presencia de tumores voluminosos o con una relación tumor/mama

Cirujano Oncólogo

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.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

desfavorable para un tratamiento conservador, es muy útil la inducción con quimioterapia para reducir el tamaño tumoral y ofrecer a la paciente tratamiento conservador, sin demérito de la recurrencia local o la sobrevida.

En aquellas pacientes donde debido al tamaño o multicentricidad del tumor se requiere realizar mastectomía radical, estudios recientes han demostrado que la mastectomía preservadora de piel con reconstrucción inmediata ofrece bajas tasas de recurrencia locorregional y a distancia, mejorando significativamente la calidad de vida y la cosmesis.⁸ En un estudio japonés presentado en ASCO, la realización de la mastectomía por vía endoscópica, permite mejorar aún más la cosmesis sin comprometer la tasa de curación.⁹

Ganglio centinela

Una parte fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor es determinar el estado de los ganglios axilares. Tradicionalmente, lo anterior se realizaba con disección de los niveles I y II de la axila, lo cual conlleva morbilidad en relación a linfedema, limitación de la movilidad del brazo y alteraciones de la sensibilidad. Los estudios de imagen tradicionales como la mamografía y el ultrasonido no tienen la sensibilidad suficiente para predecir el estado ganglionar. Estudios recientes de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) para predecir el estado axilar, han demostrado una sensibilidad extraordinariamente baja (23%).¹⁰ Por lo anterior, se hace indispensable la exploración quirúrgica de los ganglios axilares, lo cual se realiza actualmente mediante la biopsia del ganglio centinela. La inyección peritumoral o periareolar de material radiactivo o colorante permiten identificar el primer ganglio de relevo en la axila (centinela) y predecir —basado en su análisis— el estado del resto de los ganglios axilares, evitando la morbilidad de la disección axilar en pacientes con ganglios negativos. Dicha técnica ha sido evaluada y validada en múltiples estudios prospectivos.^{11,12} En un meta-análisis presentado en ASCO de más de 2,600 pacientes incluidos en estudios prospectivos demuestra que la utilización de la técnica del ganglio centinela reduce significativamente la morbilidad de la exploración axilar respecto a la disección completa en relación a menor riesgo de linfedema, infección de sitio quirúrgico, seroma y parestesias.¹³ Asimismo, estudios de calidad de vida, demuestran mejoría significativa utilizando la técnica del ganglio centinela cuando se compara con la disección axilar.¹⁴

Los marcadores utilizados para la identificación del ganglio centinela son material radiactivo (coloide de renio o microagregados de albúmina marcados con ⁹⁹Tc) o los colorantes azul de isosulfán (lymphazurin) o azul patente. En un estudio prospectivo reciente con 239 pacientes, la utilización de azul de metileno fue igualmente efectiva que el azul de isosulfán para la identificación del ganglio centinela con un costo significativamente menor (\$210 vs 7 USD);¹⁵ dicho estudio tiene una gran relevancia en países con limitaciones económicas como el nuestro y permitirá incrementar la utilización de esta técnica para el claro beneficio de una gran población de pacientes con cáncer de mama.

Actualmente, la conducta estándar en pacientes donde se documentan células malignas en el ganglio centinela es completar la disección axilar. En un estudio Suizo con 236 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela, en el grupo con sólo micrometástasis (definidas como tumor en el ganglio < 2 mm) en quienes no se realizó la disección axilar, con un seguimiento de 76 meses, demuestran ausencia de recurrencias axilares o metástasis a distancia,¹⁶ lo que sugiere que puede evitarse la disección axilar en este grupo de pacientes. Por otra parte, se ha demostrado que si bien el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, la disección de la axila no confiere ventaja en la sobrevida ni reducción en la tasa de metástasis a distancia, tal como lo indica un reciente meta-análisis de 4 estudios prospectivos con seguimiento entre 5 y 15 años,¹⁷ confirmando que los ganglios son marcadores de pronóstico, pero no gobernadores de la sobrevida.

El manejo de la enfermedad micrometastásica axilar es controversial. Un estudio presentado en ASCO 2009 por Pulgiese M.S. y cols. analizó el impacto clínico y el pronóstico en pacientes con metástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica en comparación con aquéllas que presentaron ganglio centinela negativo. Los resultados revelaron que aquellas que fueron diagnosticadas con metástasis 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 sobrevida libre de enfermedad ni tampoco en recurrencia axilar en aquéllas a las que no se les realizó disección axilar a pesar de tener positividad a la inmunohistoquímica.¹⁸

Este mismo grupo comparó variables sociodemográficas, patológicas y terapéuticas en pacientes con 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 a 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.¹⁹

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.²⁰ Los resultados demostraron que 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.²⁰

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".

Tratamiento de enfermedad metastásica

Algunos estudios han sugerido que la realización de cirugía dirigida a la glándula mamaria en cáncer metastásico mejora la sobrevida de este grupo de pacientes. Dos estudios presentados durante la reunión de la SSO,^{21,22} demuestran claramente que dicho efecto es parte de un sesgo de selección de estudios retrospectivos, y que, en general, el realizar cirugía mamaria en cáncer metastásico tiene sólo fines paliativos y debe llevarse a cabo solamente ante problemas locorregionales como ulceración del tumor.

Por otra parte, donde existe una investigación más intensiva es el tratamiento médico de la enfermedad metastásica, el cual se basa fundamentalmente en quimioterapia sistémica. En los últimos años ha existido un gran avance en este campo y, actualmente, la mediana de sobrevida de pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama supera los 3 años, reportándose sobrevidas a 5 años de hasta 15-20%. En la reunión de ASCO se presentaron múltiples estudios de tratamiento médico del cáncer avanzado, destacando una orientación del tratamiento basada en el perfil molecular del tumor,²³ así como la utilización cada vez más extendida de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (herceptin) dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER-2-neu),²⁴ y la introducción de nuevas moléculas como el inhibidor de la tirosin-cinasa lapatinib²⁵ o el anticuerpo monoclonal bevacizumab (avastin),²⁶ dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. Debe destacarse que el tratamiento molecular de las neoplasias malignas es una realidad, encontrándose disponibles en el mercado las moléculas mencionadas. Sin embargo, sólo el herceptin es un medicamento aprobado para su utilización en cáncer de mama hasta el momento, mientras el resto se encuentran en fase de activa investigación. No hay duda alguna que en el futuro la terapia del cáncer estará dictada por perfiles genéticos y tratamientos dirigidos contra blancos moleculares.

El tratamiento quirúrgico en el contexto de cáncer metastásico juega un papel muy limitado. En un estudio serbio que abarca un periodo de 5 años, se intervinieron quirúrgicamente por metástasis hepáticas de cáncer de mama 27 pacientes, reportando sobrevida a 2 años de 71%.²⁷ Esta situación, donde las metástasis hepáticas son el único sitio de enfermedad, es extraordinariamente rara, sin embargo, la resección quirúrgica en estos casos en particular parece ofrecer una ventaja en la sobrevida de las pacientes.

En resumen, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama tiende a ser cada vez más conservador, poniendo énfasis en la cosmesis y calidad de vida, sin demérito del

control locorregional y la tasa de curación del mismo. El concepto de que es una enfermedad sistémica ha mejorado en forma muy significativa la tasa de curación de esta neoplasia, con grandes avances en el tratamiento médico de la misma. Lo fundamental, sin embargo, es el diagnóstico temprano y desafortunadamente en nuestro medio, la cultura y disponibilidad del escrutinio con mastografía es aún muy limitado,²⁸ siendo justamente en esta área donde deben dirigirse los esfuerzos.

Referencias

1. Bernard JR, Vallow LA, De Peri DG, et al. Mammographically occult contralateral breast carcinoma detected by magnetic resonance imaging in the elderly. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 7S (Abstr 500).
2. Katipamula R, Hoskin TL, Boughey AC, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative MRI. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 9S (Abstr 509).
3. Medina-Franco H, Urist MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 204-208.
4. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al. CADET II: A prospective trial of computer-aided detection (CAD) in the UK Breast Screening Programme. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 8S (Abstr 508).
5. Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin MJ, Salter M, Urist MM. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: analysis of prognostic factors. *Rev Oncol* 2003; 5: 93-97.
6. Guirguis LM, Bauer KR, Parise CA, Brown M. Breast conserving surgery use among California Latinas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 39 (Abstr P21).
7. Demore DW, Ollila EC, Dees EC, et al. Locoregional control in locally advanced breast cancer using neoadjuvant chemotherapy followed by breast conservation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 15S (Abstr 539).
8. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix JR, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, Urist MM. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 814-819.
9. Mizuta N, Nakayima H, Fujiwara I, Sakaguchi K, Hachimine Y. Endoscopic skin-sparing breast-conserving surgery for breast cancer and immediate reconstruction with autologous tissue. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 15S (Abstr 539).
10. Pritchard KI, Julian J, McCready D, et al. A prospective study evaluating 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) in the assessment of axillary nodal spread in women undergoing sentinel lymph node biopsy (SLNB) for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 14S (Abstr 533).
11. Medina-Franco H. Actualidades en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 557-568.
12. Vergara-Fernandez O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 309-313.
13. Kell MR, Burke J, Morrow M. Outcome following axillary staging in early breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 16S (Abstr 543).
14. Koostra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman J, et al. Quality of life after sentinel node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 29 (Abstr 88).

15. Saha S, Sirop SJ, Fritz P, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node mapping in breast cancer by 1% lymphazurin vs 1% methylene blue: a prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 23S (Abstr 570).
16. Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Zuber M. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases can be safely omitted in early breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective observational study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 9 (Abstr 22).
17. Sanghani M, Balk EM, Cady B. A systematic review and meta-analysis of randomized trials assessing the impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 26 (Abstr 79).
18. Pulgiese M, Stempel M, Patil S, et al. The clinical impact of immunohistochemistry-only metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 34s.
19. 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.
20. 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.
21. Nathan NR, Michaelson JS, Cady B. Matched pair analysis of stage 4 breast cancer with resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2 (Abstr 2).
22. Leung AM, Nguyen KT, Thacker LR, Bear HD, Vu HN. Effects of locoregional control of primary breast tumor on patient survival in stage IV metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 8 (Abstr 20).
23. MacFarlane R, Speers C, Masoudi H, Chia S. Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 41S (Abstr 1000).
24. Leitzel K, Lipton A, Koestler W, et al. Use of total HER2 and HER2 homodimer levels to predict response to trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 41S (Abstr 1002).
25. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 44S (Abstr 1015).
26. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC):AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 43S (Abstr 1011).
27. Nikolic S, Inic M, Martinovic A, et al. Surgical treatment of liver metastases due to breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 38 (Abstr P17).
28. Medina-Franco H, Garza-Montufar E, Gabilondo B, Gaona-Luviano P. Riesgo de cáncer de mama invasor en población mexicana y patrones de escrutinio y profilaxis. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 422-426.