

SECCIÓN DOCENTE

La importancia del conocimiento del estado axilar prequirúrgico en el manejo clínico de la paciente con cáncer de mama

M. Martínez-Gálvez

Servicio de Radiología. Hospital de Torrevieja. Alicante

RESUMEN

La valoración del parámetro N clínico o prequirúrgico puede ser determinante para el correcto manejo de la paciente con cáncer de mama, siendo la ecografía axilar y la comprobación cito/histológica de los ganglios sospechosos las técnicas radiológicas de elección en dicha valoración. La revisión, basada en la evidencia, de la influencia del parámetro cN para la adecuada selección de determinadas técnicas y terapias, permite identificar los supuestos clínicos a los que deben ir dirigidos nuestros esfuerzos diagnósticos.

Palabras clave: Cáncer mama. Clasificación TNM. Ecografía axilar.

ABSTRACT

The evaluation of the clinical N or preoperative parameter can be crucial for the correct management of patients with breast cancer. Axillary ultrasonography and cytohistological study of suspicious lymph nodes are the radiological techniques of choice for this evaluation. An evidence-based review of the impact of the clinical N parameter on the selection of the most appropriate techniques and treatment makes it possible to identify the clinical targets our diagnostic efforts should be directed at.

Key words: Breast cancer. TNM classification. Axillary echography.

INTRODUCCIÓN

En la nueva era multimodalidad y multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, con ci-

rugías cada vez más conservadoras y nuevas terapias adyuvantes, es motivo de debate la importancia del conocimiento del estado de los ganglios axilares en la elección de las distintas terapias (1). Sin embargo, hoy en día sigue considerándose el número de ganglios metastásicos (pN) un factor pronóstico importante en pacientes con cáncer de mama, reflejado en la clasificación TNM.

La linfadenectomía (LF), técnica que permite el control local de la enfermedad aunque con dudosa influencia sobre la supervivencia global de la paciente y ligada a una alta morbilidad, es la técnica que mayor información global aporta acerca del estado ganglionar. Esta información postquirúrgica (TNM patológico) no siempre es determinante para la elección del tipo o intensidad de terapia adyuvante.

En el momento actual de implantación de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y de la opción cada vez más extendida de quimioterapia neoadyuvante (QN), el conocimiento del estado ganglionar previo a la cirugía (TNM clínico) puede ser un requisito indispensable para el manejo de la paciente.

La exploración clínica, los métodos de imagen radiológicos y la BSGC son las herramientas diagnósticas prequirúrgicas de las que disponemos para el conocimiento del estado ganglionar previo a LF.

Si nos centramos en las técnicas de imagen, tanto la ecografía, como el TAC o la RM permiten un acercamiento diagnóstico al ganglio, pero sigue siendo la ecografía axilar y ganglionar regional de las localizaciones infra- y supraclaviculares la técnica con mayor rentabilidad diagnóstica (además de fácil, accesible, económica y no radiante), sirviendo de guía para la realización de comprobación citológica o histológica del ganglio de sospecha (2). La validez y seguridad diagnóstica de la prueba en la detección de metástasis ganglionar va ligada al análisis anatomopatológico final de la muestra obtenida, con una sensibilidad entre el 65-75% y una especificidad del 100% (3).

En esta revisión sobre evidencias de cuándo y a quién realizar ecografía ganglionar en pacientes con cáncer de mama, identificamos cuatro supuestos clínicos basados en la clasificación por estadios de la 6ª edición de la clasificación TNM, en los que la valoración prequirúrgica del parámetro N puede suponer un cambio en el tipo o en la intensidad de la indicación terapéutica (4).

INDICACIÓN DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

Las premisas clínicas necesarias para la indicación de la BSGC son las siguientes:

- Tumor pequeño < 3 cm.
- Axila negativa para metástasis.

Desde la implantación de los programas de cribado el porcentaje de linfadenectomías negativas en cánceres de pequeño tamaño es una realidad, siendo negativas entre un 80-85% en estadios T1. Esto permite identificar una población de baja prevalencia para metástasis axilar basada únicamente en el criterio del tamaño tumoral, en la que podríamos obviar la realización de LF ante una BSGC negativa para metástasis.

El grado de correlación radiopatológica en la valoración del parámetro T está determinado por distintas variables según la técnica diagnóstica como puede ser el tipo histológico, la forma de presentación del tumor (un nódulo, distorsión, microcalcificaciones), o la densidad de la mama. Las series reflejan que tanto la mamografía como la ecografía infraestiman el tamaño tumoral (14-37 y 18-40%, respectivamente), siendo la RM la prueba con mayor correlación radiopatológica (0,78-0,98).

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama en una lesión de sospecha mediante la biopsia percutánea, la RM nos ayudará a evaluar el tamaño real de la lesión (menor de 3 cm) y nos permitirá excluir la posibilidad de multicentricidad o multifocalidad que contraindique la realización de BSGC. El siguiente paso es valorar la posibilidad de metástasis ganglionar axilar mediante ecografía seguida de PAAF/BAG del ganglio sospechoso.

La sensibilidad de la ecografía se incrementa con el tamaño tumoral y por lo tanto con la prevalencia de metástasis, por lo que la población susceptible de BSGC es aquella en la que nuestra capacidad diagnóstica es menor (5). Además, esto es debido al pequeño tamaño de las metástasis en la población que nos ocupa (media de 0,25 cm). La BAG del ganglio centinela puede aumentar esta sensibilidad, con escaso riesgo para la paciente y sin ningún inconveniente para la realización de BSGC posterior en caso de muestra negativa para metástasis (2).

Aportación clínica

El esfuerzo diagnóstico en este primer supuesto está claramente indicado: la detección de un ganglio metastá-

sico mediante ecografía y PAAF o BAG del mismo nos permite estadificar el tumor como pN1 y obviar la necesidad de realización de todo el procedimiento de BSGC (30% de casos), con el consiguiente ahorro de costes, mejora en la toma de decisiones y adecuación de la programación quirúrgica, que no se verá afectada por la posibilidad de metástasis en el análisis de ganglio centinela intraoperatorio, con el consiguiente alargamiento de tiempos quirúrgicos, o diferido con la consiguiente necesidad de reprogramar a la paciente para LF definitiva (6).

INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QN)

Cada vez es más numerosa la población de pacientes con cáncer de mama con indicación de QN, bien por estadio localmente avanzado, o con intención reductora de tamaño tumoral para incrementar el ratio de cirugía conservadora.

El estadio localmente avanzado puede ser evidente desde el punto de vista clínico a través de la inspección o la exploración, o puede ir ligado a la valoración del parámetro T mediante técnicas de imagen, del N exclusivamente, o de ambos parámetros conjuntamente.

En la nueva clasificación TNM, la detección de un ganglio metastásico en territorio infra- o supraclavicular supone su clasificación como N3 (estadio localmente avanzado para cualquier tamaño tumoral). Estos dos territorios son accesibles desde el punto de vista ecográfico, pudiendo realizarse PAAF ecoguiada.

Aunque el estadio N2, desde el punto de vista del TNM clínico, hace referencia a la palpación axilar de conglomerados adenopáticos, desde el punto de vista del TNM patológico supone la existencia de más de cuatro ganglios afectados. Con la ecografía podemos identificar y contar ganglios axilares de sospecha, puncionando aquellos que creamos necesarios y estadificar a la paciente como N2 (estadio que puede ser localmente avanzado según parámetro T), acercando en este caso el N clínico al patológico.

Aportación clínica

Es un esfuerzo justificado desde el punto de vista clínico, puesto que puede cambiar una indicación de cirugía inicial por quimioterapia neoadyuvante. La PAAF/BAG de un ganglio de apariencia normal puede ser muy beneficiosa si sobre dicha información recae la decisión de terapia neoadyuvante (7).

ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA PREVIA A QN

—La valoración tanto del parámetro T como del N que pueden justificar la indicación de QN según estadio es exclusivamente radiológica, puesto que no se realiza comprobación anatomopatológica inicial.

—Sin embargo, el pN factor pronóstico que determinará el tipo e intensidad de terapias adyuvantes, se establece tras el estudio de los ganglios obtenidos tras linfadenectomía al acabar el tratamiento de QN. Por otra parte, la indicación de QN puede estar únicamente justificada por el tamaño tumoral orientada a reducir tamaño e incrementar la indicación de cirugía conservadora (CC).

Partiendo de las consideraciones anteriores: ¿podríamos obviar el estudio ganglionar inicial radiológico? ¿Cuál es el valor de esta información en este contexto?

—El estudio ganglionar tras linfadenectomía postquimioterapia, teniendo en cuenta la efectividad de las nuevas terapias, puede infraestadificar un tumor al no poder diferenciar un N0 inicial del N0 final. Dicho de otro modo, una paciente N0 final puede ser N1, N2 o N3 inicial.

Podríamos conocer el estado ganglionar inicial, obviando la estadificación radiológica previa a la QN, analizando los ganglios obtenidos tras linfadenectomía una vez acabado el tratamiento mediante el sistema Miller y Payne (8). Mediante este sistema podemos conocer qué ganglios no son ni fueron nunca metastásicos, cuáles persisten como metastásicos y cuáles lo fueron y han experimentado respuesta a quimioterapia. Sin embargo, para obtener esta información sería necesario realizar una linfadenectomía reglada hasta nivel III e infraclavicular (N3) referenciando adecuadamente todos los niveles, tanto el cirujano como el patólogo.

—Cuando la elección de la terapia neoadyuvante va ligada a la existencia de metástasis, como ocurre con la utilización de los taxanos según grupos de trabajo, la detección de dicha metástasis es determinante en la elección terapéutica.

—Por otra parte, si nos encontramos en el contexto de la realización de BSGC prequimioterapia, de nuevo el garantizar axila negativa mediante técnicas de imagen es un paso previo obligado, además de evitar posibles situaciones de bloqueo ganglionar por invasión masiva axilar.

Aportación clínica

El estudio ecográfico ganglionar en este supuesto permite la adecuada estadificación de un tumor como localmente avanzado, la indicación de QN, la adecuada estadificación prequirúrgica pronóstica y la selección de pacientes para BSGC prequimioterapia.

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR POSTQUIMIOTERAPIA

Como hemos indicado anteriormente, el N final asignado dependerá del estudio anatomopatológico de los ganglios axilares tras linfadenectomía. Dicha linfadenec-

tomía está sistemáticamente indicada en este contexto, sin entrar a debatir la opción de evitar LF tras BSGC negativa prequimioterapia según factores de riesgo tumorales y respuesta tumoral.

¿Cuál es el valor, por tanto, de la estadificación ecográfica ganglionar tras QN?

—En el caso que se decida realizar BSGC postquimioterapia es obligado valorar la evolución radiológica de los ganglios axilares e infra y supraclaviculares inicialmente metastásicos, una vez finalizada la QN. Esta técnica no está estandarizada por el riesgo de falsos negativos ante la posibilidad de modificaciones en la red linfática secundaria a QN (9). Sin embargo, cada vez más asistimos a LF negativas por respuestas tumorales completas (la respuesta tumoral valorada mediante RM es predictiva de la respuesta ganglionar) o, especialmente, en casos de N0, N1 inicial. Por otro lado, la información final del estado ganglionar tras LF acerca del número de ganglios afectados es una información pronóstica necesaria pero no siempre determinante para un cambio de opción terapéutica. De ahí que evitar la realización de LF en determinados contextos tras QN siga siendo motivo de debate.

—En cualquier caso, no se considera respuesta tumoral completa si no se acompaña de respuesta ganglionar, siendo de nuevo la ecografía la mejor técnica de seguimiento.

Aportación clínica

Selección de pacientes para BSGC postquimioterapia neoadyuvante. Valoración global de respuesta a QN. La implicación clínica de este parámetro será mayor cuanto más nos acerquemos a intentar evitar LF innecesarias tras QN según factores de riesgo propios del tumor y patrones de respuesta.

INDICACIÓN DE RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMÍA Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA

La indicación de radioterapia postmastectomía se establece según el número de ganglios metastásicos, de 1 a 3 (N1) o más de cuatro ganglios afectados (N2), criterio motivo de debate (10). Independientemente de que la paciente tenga indicación quirúrgica inicial o se someta a QN, la indicación de dicha radioterapia asienta sobre el estado ganglionar inicial.

—Si la indicación de radioterapia postmastectomía en nuestro grupo de trabajo se establece con número de ganglios metastásicos entre 1 y 3, la punción de un ganglio sospechoso con citología positiva arrojará toda la información necesaria.

—Si la indicación de radioterapia se establece cuando existen más de cuatro ganglios afectados, la ecografía axilar

nos permite, como hemos reseñado anteriormente, identificar desde el punto de vista semiológico el número de ganglios de sospecha (además de poder establecer un estadio localmente avanzado según el tamaño tumoral), siendo alta la correlación entre este N clínico y el pN tras la LF, incluso tras QN.

¿Cuál es el valor clínico de poder anticipar el número de ganglios afectados previo a la LF?

—Si obviamos la estadificación radiológica previa y nos basamos en la información arrojada por la LF, en las pacientes con indicación de mastectomía y en las que el estado ganglionar final obligue a radioterapia posterior, dicha información la obtendremos una vez realizada la cirugía definitiva sobre la mama.

Si se ha optado por reconstrucción inmediata postmastectomía con expansor nos veremos obligados a administrar dicho tratamiento sobre el material protésico. En la reunión de consenso sobre reconstrucción postmastectomía se establece que en previsión de una irradiación adyuvante es mejor la reconstrucción con tejido autólogo. La irradiación de la prótesis mamaria empeora discretamente la cosmética, especialmente por la contractura capsular. También puede producirse radiodermatitis con pérdida de elasticidad de la piel aunque la eficacia de la irradiación no se ve alterada por la prótesis o el expansor (11).

La selección prequirúrgica de estas pacientes según el estadio ganglionar radiológico permitirá elegir técnicas de reconstrucción alternativas a la prótesis u optar por una reconstrucción diferida.

—La ecografía axilar, en el supuesto que nos ocupa, nos permite además identificar los N0 iniciales clínicos, en los que puede estar indicada la realización de BSGC asociada a mastectomía (p. ej.: microcalcificaciones extensas con resultado de CDIS y foco de infiltración en la biopsia) en pacientes con deseos de reconstrucción. La BSGC debe realizarse siempre de forma diferida, por la posibilidad de metástasis en dicho ganglio y en los subsiguientes, a pesar de ecografía e incluso PAAF previa negativa. Al igual que en el epígrafe anterior, una vez conocido el estado ganglionar y por tanto la necesidad o no de radioterapia, podemos planificar la cirugía definitiva con la técnica de reconstrucción más apropiada (12).

Aportación clínica

La ecografía axilar en este supuesto nos permite identificar más de cuatro ganglios metastásicos (N2) lo que puede suponer un estadio localmente avanzado según tamaño tumoral, con probable indicación inicial de QN. Permite seleccionar la técnica de reconstrucción postmastectomía más adecuada en pacientes que requieran radioterapia adyuvante. Selecciona pacientes para la realización de BSGC diferido.

CONOCIMIENTO DEL ESTADO DE LOS GANGLIOS DE LA CADENA MAMARIA INTERNA

La biopsia o análisis de los ganglios de la cadena mamaria interna (CMI) no es una práctica clínica habitual, a pesar de estar contemplada en el sistema de clasificación TNM:

—N2b: metástasis sólo en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis clínicamente evidente en ganglios linfáticos.

—N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).

La incidencia de metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna varía según las series entre el 18-33% y en aproximadamente un 10% de todos los pacientes con metástasis en la cadena mamaria interna esta es la única localización afecta. Los datos existentes sugieren que en las pacientes sin metástasis axilares, entre un 4-18% tienen metástasis en la cadena mamaria interna. Sin embargo, entre un 29-52% de pacientes con metástasis axilares tiene metástasis en mamaria interna.

Tanto la RM como la ecografía, son técnicas que nos permiten estudiar el territorio de la CMI aunque tampoco se contempla en la práctica habitual radiológica. Una vez identificado un ganglio sospechoso es obligatoria su punción y la obtención de muestra satisfactoria para la confirmación de metástasis y cambio de opción terapéutica.

Con la implantación de la BSGC se ha observado la migración del trazador a ganglios de la cadena mamaria interna hasta en un 21% de los casos, con la consiguiente biopsia de los mismos.

En este caso asistimos a una paradoja sobre la aportación de la información ecográfica: la identificación de un ganglio axilar sospechoso y comprobación mediante PAAF de la metástasis, supone un estadio N1 y la no indicación de realización de BSGC. Al obviar esta técnica también estamos obviando la posibilidad de migración del trazador a la cadena mamaria interna y el análisis de dichos ganglios (importante factor pronóstico). En el supuesto de ganglios metastásicos no identificados mediante ecografía o RM, estaríamos infraestadificando a la paciente y obviando la necesidad de radioterapia adyuvante sobre dicha cadena.

Sin embargo, sigue siendo motivo de debate la actitud quirúrgica ante metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna dado que la exéresis ganglionar en dicha localización es una técnica compleja ligada a una alta morbilidad y sin clara influencia en la supervivencia de la paciente (13). Esto justifica que nuestros esfuerzos diagnósticos no se vean incrementados en el supuesto que nos ocupa.

Aportación clínica

Paso a estadio N2 o N3 según estado de ganglios axilares. Indicación de radioterapia sobre cadena mamaria interna.

CONCLUSIONES

El número de ganglios metastásicos en la paciente con cáncer de mama tras LF sigue considerándose un importante factor pronóstico, aunque no siempre determinante en la toma de decisiones terapéuticas que puedan modificar dicho pronóstico.

En la era de las nuevas terapias para el tratamiento del cáncer de mama, el conocimiento del estado prequirúrgico de los ganglios axilares, infra y supraclaviculares e incluso de la cadena mamaria interna gana protagonismo, dado que dicha información puede ser relevante en el manejo de la paciente (y no sólo el pronóstico).

La clasificación TNM nos permite tener un lenguaje común multidisciplinar con los diferentes actores implicados en el diagnóstico y el tratamiento de la paciente con cáncer de mama, estableciendo qué tipo de información es relevante para cada especialidad (cirugía, oncología médica, radioterapia) en este contexto. Es evidente que la obtención de la mayor información posible, tanto del tamaño tumoral como del estado ganglionar y de las metástasis a distancia, es nuestra misión como radiólogos ante una paciente con cáncer de mama. Sin embargo, toda actuación conlleva un coste, un tiempo, una pericia y formación, sin olvidar la agresión a la paciente, siendo cuestionable en ocasiones su rendimiento y siendo obviada en otras por desconocimiento de la importancia de dicha información.

Es por ello que nuestros esfuerzos deben ir dirigidos, como hemos comprobado en los supuestos anteriormente descritos, a aquellas pacientes en que dicha información sea determinante para su adecuado manejo y su futuro pronóstico según la clasificación TNM actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reimer T, Fietkau R, Markmann S, Stachs A, Gerber B. How important is the axillary nodal status for adjuvant treatment decisions at breast cancer multidisciplinary tumor board? A survival analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 472-7.
2. Abe H, Sxhmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *Radiographics* 2007; 27: S91-S99.
3. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 2008; 114(2): 89-93.
4. Samphao S, Eremin JM, El-seheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1282-96.
5. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer -correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 246(1): 81-9.
6. Altomare V, Guerriero G, Carino R, Battista C, Primavera A, Altomare A, et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. *Surg Today* 2007; 37(9): 735-9.
7. Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, Ahuja N, Khouri N, Tsangaris T, et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 462-71.
8. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheo AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12(5): 320-7.
9. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoğlu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(1): 23-9.
10. Marks LB, Zeng J, Prosnitz LR. One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2075-7.
11. Giménez-Climent MJ, Piñero A, Merck B, Vázquez C y Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la reconstrucción postmastectomía. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 21(3): 106-12.
12. Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Abi Raad R, Kelada A, et al. Taghian nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncology* 2008; 26(13): 2093-8.
13. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, et al. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1304-8.