

BUSCANDO LA PRESERVACIÓN AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER FENOTIPO LUMINAL A, EN NUESTRA UNIDAD DE MAMA

Autores: Alberto Ibáñez Ibáñez, Patricia Camino Marco, Ricardo Ródenas Lozano, María Angeles Ortega Encinas, Rosa Barbella Aponte, Encarnación Adorver Cebrián.

Centro: Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

BUSCANDO LA PRESERVACIÓN AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER FENOTIPO LUMINAL A, EN NUESTRA UNIDAD DE MAMA

Objetivos docentes:

1. Describir la características ecográficas de los ganglios linfáticos axilares sospechosos de malignidad.
2. Exponer el protocolo del manejo axilar en pacientes con cáncer de mama luminal A en nuestro centro.

BUSCANDO LA PRESERVACIÓN AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER FENOTIPO LUMINAL A, EN NUESTRA UNIDAD DE MAMA

Revisión del tema:

Introducción:

La incidencia de cáncer de mama a escala mundial se ha incrementado en la última década, siendo la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres.

El avance y la implementación de las nuevas tecnologías ha mejorado la imagen y diagnóstico de la patología mamaria.

Describimos la importancia del estudio ecográfico de la axila en el cáncer de mama, como pieza fundamental en la estadificación según el sistema TNM (8ª edición), condicionando el manejo diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama fenotipo luminal A.

El papel del radiólogo es trascendental para determinar la sospecha de malignidad e indicar la realización de biopsia.

DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA

Los vasos linfáticos de la mama se originan en espacios sinuosos cubiertos de endotelio entre el tejido conjuntivo y periductal, se comunican a través de vasos intersticiales con los linfáticos mamarios superficiales y profundos (retromamarios). El plexo superficial se enlaza con el linfático subcutáneo y ambos confluyen con el plexo subareolar, además, tradicionalmente se ha afirmado que estos dos plexos discurrían latero-cranealmente para alcanzar la axila. Sin embargo, Turner-Warwick demostró la existencia de vías linfáticas que pasaban directamente desde el tumor a los ganglios linfáticos axilares, sin pasar por el plexo subareolar. Y hoy día se habla de tres niveles ganglionares axilares según Berg, que drenan la mama y hacia nivel superior: A) Nivel I: situado medial a músculo dorsal ancho y lateral a borde externo de pectoral menor. B) Nivel II: ubicado detrás del músculo pectoral menor. Incluye los ganglios de Rotter (interpectores). C) Nivel III: localizados mediales a músculo pectoral menor. Reciben linfa del nivel II y drenan a tronco linfático subclavio y ganglios supraclaviculares que a su vez drenan en el conducto torácico del lado izquierdo y en el conducto linfático del lado derecho. (**figura 1**).

Estudios anteriores han demostrado que cuando el tumor obstruye el flujo linfático normal, el drenaje deriva a otras rutas como son la cadena mamaria interna contralateral, ganglios mediastínicos, perihepáticos y retroperitoneales.

GANGLIOS INTRAMAMARIOS

Los ganglios linfáticos intramamarios no están relacionados con drenaje linfático normal y suponen un hallazgo normal y frecuente. Son frecuentes en CSE (cuadrante superoexterno). Y como ganglios normales tienen hilio graso y diámetro inferior a 15 mm. (**figura 2**).

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DEL GANGLIO LINFÁTICO NORMAL

- La ecografía axilar es el primer método para evaluar ganglios y se basa en criterios morfológicos y de ecogenicidad. El estudio axilar ecográfico se realiza en sentido caudo-craneal y antero-posterior, revisando los niveles de Berg ya descritos.
- Las características de benignidad incluyen: a) Morfología ovalada o reniforme, de bordes lisos y bien definidos. b) Hilio graso central, ecogénico. c) Cortical delgada, menor de 3 mm, ligeramente hipoecogénica. d) Vascularización predominantemente central a nivel de hilio (arteria y vena). e) relación grosor cortical/diámetro de eje menor de menos d 50% o grosor cortical menor que grosor hilar en el eje corto. Estos signos poseen un alto VPN (valor predictivo negativo) para excluir metástasis. (**figura 3A y 3B**).
- El tamaño no es característica diagnóstica, pues puede haber ganglios grandes no metastásicos y pequeños q si lo fueran.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DEL GANGLIO SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD

Las características ecográficas de ganglio sospechoso de malignidad son: a) ganglio de morfología redondeada. b) con pérdida de hilio graso. c) Corteza engrosada focalmente o prominente excéntricamente. d) Relación grosor cortical/diámetro de eje menor superior al 50% o grosor cortical mayor que grosor hiliar en el eje corto e) No vascularización Doppler color en hilio y sí en corteza (angiogénesis tumoral), no específica de metástasis, también presente en ganglios inflamatorios.

(figura 4A, 4B y 4C).

La ausencia de la grasa hiliar parece ser el criterio que tiene un mayor VPP (valor predictivo positivo) según la literatura, seguida de la combinación de 2 parámetros: “engrosamiento cortical y presencia de vascularización periférica”, con un VPP del 81%.

Una de las clasificaciones de ganglios según el grado de sospecha es la propuesta por Nariya Cho et al, que describe cinco categorías. Nosotros, es la que empleamos y la adaptamos al BIRADS (cinco categorías) para facilitar su interpretación.

Consideramos el límite del grosor cortical en 3,5 mm viendo la alta especificidad obtenida con esta medida. **(figura 5)**. No contraindicamos la biopsia percutánea de BRN3. aunque su especificidad sea baja; ante un resultado negativo por punción, la indicación de GC (ganglio centinela) se impone.

MANEJO AXILAR EN PACIENTE DIAGNOSTICADA DE CANCER DE MAMA

La ecografía junto con la biopsia ecodirigida en caso de adenopatías sospechosas de malignidad, constituye un método eficaz para la evaluación preoperatoria de la axila en el cáncer de mama, previa a la BSGC (biopsia selectiva de ganglio centinela). Los resultados anatomopatológicos de los ganglios evaluados por PAAF (punción aspirativa por aguja fina) o por BAG (biopsia con aguja gruesa), conduce a una mejor selección de las pacientes a las que se les va a realizar BSGC, durante la estadificación regional del cáncer de mama. Tras resultado positivo de malignidad tras PAAF/BAG, se hace LA (linfadenectomía axilar), evitándose la realización de BSGC. Si el resultado es negativo, no se realiza LA. No obstante, la BAG/PAAF tienen moderada sensibilidad, por eso un resultado negativo no excluye presencia de metástasis (posibilidad de falsos negativos) y en estos casos se hará BSGC. Si se obtiene una BSGC negativa entonces no se hará LA. Pero si la BSGC fuera positiva para malignidad, se realizará LA. **(figura 6).**

A esta consideración en el manejo axilar, en que no se tienen en cuenta el número de ganglios axilares, nuestra unidad de mama, la modifica, acordando el estudio de al menos tres ganglios en el manejo axilar en la paciente diagnosticada de cáncer de mama y proponiendo la LA "sólo" en casos de tres ganglios informados como afectados de malignidad, tras estudio histológico.

GANGLIO CENTINELA

El GC es el que recibe el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía. Si capta se considera que presenta actividad.

El ganglio secundario capta trazador en la línea de progresión linfática desde el GC y si capta se considera que presenta actividad. Y pueden ser identificados o no con linfogammagrafía.

Se utiliza inyección de TC 99 en el tejido mamario circundante al tumor, dermis suprayacente o región retroareolar, previamente a la cirugía. Tras unos minutos, es capaz de detectar el ganglio con mayor probabilidad de contener metástasis, al ser el que más radiotrazador acumule. Si dicho ganglio es positivo, se realiza una LA de los niveles I y II, y si es negativo, no se efectúa dicho vaciamiento axilar. Puede ocurrir que el drenaje linfático normal haya sido bloqueado por el verdadero ganglio centinela ocupado por tumor, y el drenaje acaba en otros ganglios falsamente identificados como centinelas.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y GENÓMICA DEL CÁNCER DE MAMA

- En los últimos años, los avances de la biología molecular y la secuenciación del genoma nos han permitido observar las alteraciones asociadas al cáncer de mama.
- En la práctica clínica empleamos habitualmente la “clasificación subrogada” por inmunohistoquímica, que se basa en los receptores de estrógenos y progesterona, amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación celular Ki67. Aunque este último presenta el inconveniente de la dificultad de su estandarización, aceptamos como límite de corte el 20%, tal y como se definió en el congreso de St Gallen de 2015.
- La distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes: luminal A, luminal B, HER2, basal-like o triple negativo. **(figura 7)**.
- Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A y B y los menos favorables para los grupos HER2 positivo y basal. Los luminales A son los de mejor pronóstico y los triple negativo los de evolución más agresiva.
- En los cánceres de mama el tipo luminal constituye alrededor de un 75%. Se caracteriza por la elevada expresión de genes asociados a células epiteliales luminales del ducto. Engloba el grupo de tumores que expresan receptores estrogénicos. En este grupo se incluyen dos subtipos con pronóstico y evolución diferente: luminal A y luminal B.
- El luminal A, objeto de nuestro poster, se presenta en aproximadamente el 60% de los luminales, sus características son RE(+), RP (+), HER2 (-), Ki 67 bajo (< 20%). Posee un mejor pronóstico con menor número de recaídas, siendo la ósea la más frecuente. También presentan mayor supervivencia en caso de recaídas y alta respuesta a la hormonoterapia.

MANEJO DEL SUBTIPO LUMINAL A EN NUESTRA UNIDAD DE MAMA

- Según nuestra experiencia y teniendo en cuenta la literatura (estudios ACOSOG Z001, ACOSOG Z011 y posteriores basados en éstos), elaboramos un nuevo protocolo, en consenso entre Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, Cirugía General, Oncología médica y Oncología radioterápica, en el manejo de la axila en mujeres con cáncer luminal A.
- Nuestro objetivo es minimizar las dificultades en el tratamiento axilar por la controversia generada posterior a los estudios comentados.
- El propósito fundamental es preservar o conservar la cadena linfática axilar en las pacientes de bajo riesgo, para evitar la morbilidad y disminución de la calidad de vida en las mujeres que son sometidas a vaciamiento axilar. Para ello, en nuestro protocolo establecemos los siguientes criterios de inclusión para los tumores de bajo riesgo (Luminal A): mujeres mayores de 45 años, T1-T2 inferior a 4 cm. Este protocolo se inicia desde el momento del diagnóstico radiológico y tiene dos vertientes, una en los casos de axila clínica y radiológicamente negativa y la segunda en axila positiva; en este caso, se evalúa la axila y realiza BAG de al menos tres ganglios sospechosos, con marcaje de los mismos. Si se confirma la afectación tumoral de tres ganglios se procede a linfadenectomía axilar; si sólo se ven afectados uno o dos ganglios se realiza protocolo de preservación axilar con BSGC del ganglio no afecto y el ganglio/s positivo se evaluará en diferido. EL GC (ganglio centinela) puede evaluarse por método molecular “One Step Nucleic Acid amplification” (OSNA) durante del acto quirúrgico, o en diferido e independientemente del tipo de cirugía. El método OSNA valora la CTT (carga tumoral total) que es constituida por la suma del número de copias de RNAm de CK (citoqueratina) 19. Aunque los parámetros establecidos para definir macro y micrometástasis están por el orden de las 5000 copias (CTT: macrometástasis > 5000 copias de RNAm CK19, micrometásis desde 250 – 5000 copias y negativo menos de 250 copias), se considera un limite hasta 15000 copias en los tumores de bajo riesgo. En nuestro protocolo se admiten hasta 2 ganglios afectos independientemente de la CTT para la preservación de la axila. En aquellas pacientes con axila negativa (clínica y radiológica) se hará el estudio del GC por método OSNA de 3 ganglios marcados con Tecnecio 99. El estudio diferido ganglionar se realizará en tumores CK19 negativo del tumor, postneoadyuvancia y por limitaciones en el momento de la cirugía. Así, con este protocolo intentamos conservar los linfáticos axilares en un mayor número de mujeres con cáncer de mama, sin mayor riesgo significativo de recaída tumoral. **(figuras 8, 9, 10, 11, 12).**

CONCLUSION

La Unidad de mama del CHUA ha incorporado los elementos del estudio de la ACOSOG z011 con el estudio molecular del ganglio centinela a través del método OSNA con la creación de un protocolo diseñado para individualizar de manera mas eficaz el tratamiento axilar de las mujeres con cáncer de mama, del cual se presenta una parte del mismo en este poster. La evaluación minuciosa de la axila por parte del radiólogo es un pilar fundamental para el manejo adecuado de la axila.

FIGURA 1: Niveles axilares de Berg

Nivel I: ganglios linfáticos axilares bajos. Se sitúan laterales al músculo pectoral menor.

Nivel II: ganglios linfáticos axilares medios. Situados más profundos, por debajo del músculo pectoral menor.

Nivel III: ganglios linfáticos altos o apicales. Se extienden desde el borde medial del pectoral menor hasta la clavícula.



FIGURA 2: ganglio intramamario

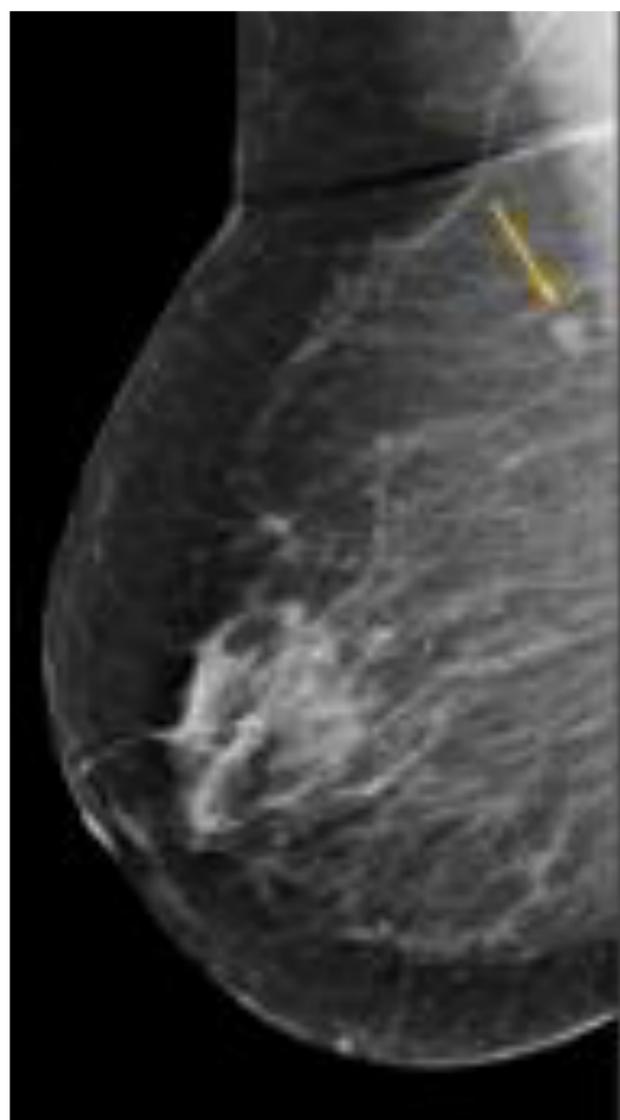
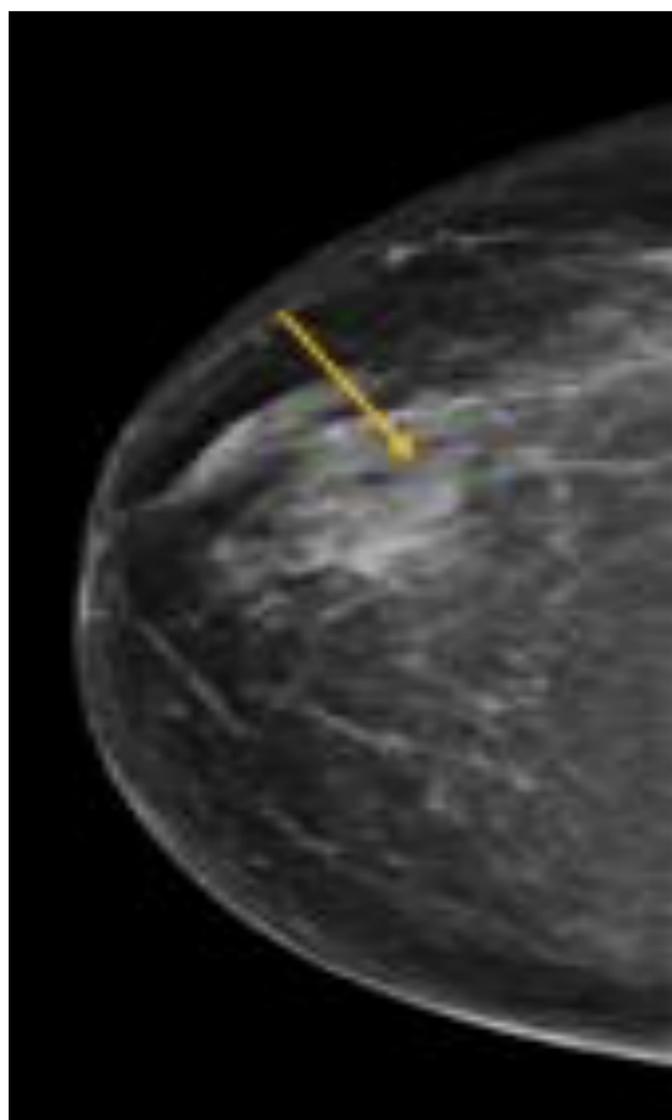


FIGURA 3: ganglio linfático axilar normal.

A) ganglio con grosor cortical fino y un centro graso prominente.

B) ganglio con centro graso e hilio con vascularización Doppler color, constituido por una arteria y vena, sin vascularización cortical

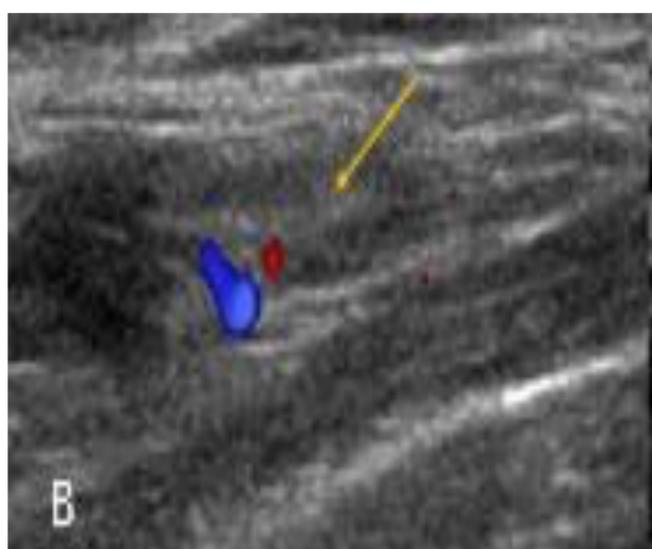
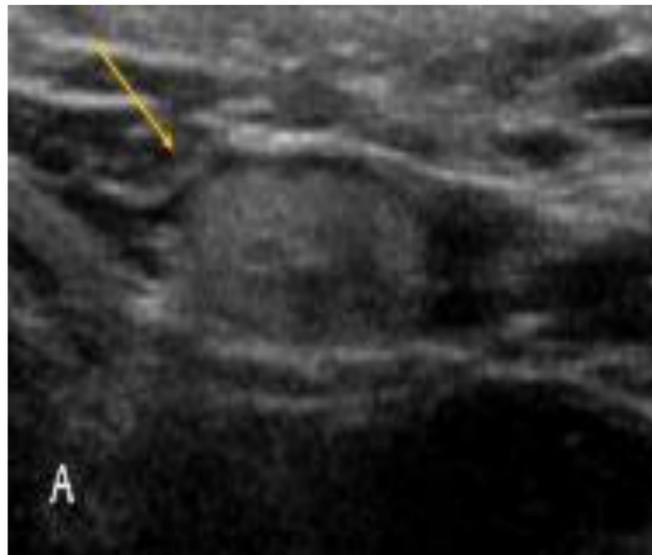


FIGURA 4: ganglio linfático sospechoso de metástasis en mujer con cáncer de mama.

A) ganglio con engrosamiento cortical focal asimétrico.

B) ganglio con aumento de la vascularización, también periférica.

C) otra paciente con cáncer de mama que en estudio axilar. se observa ganglio con desaparición del hilio y vascularización anómala en el córtex.

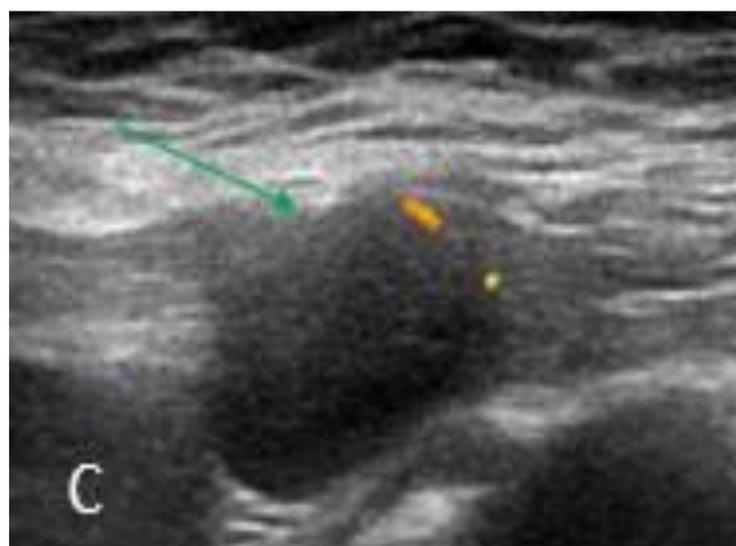
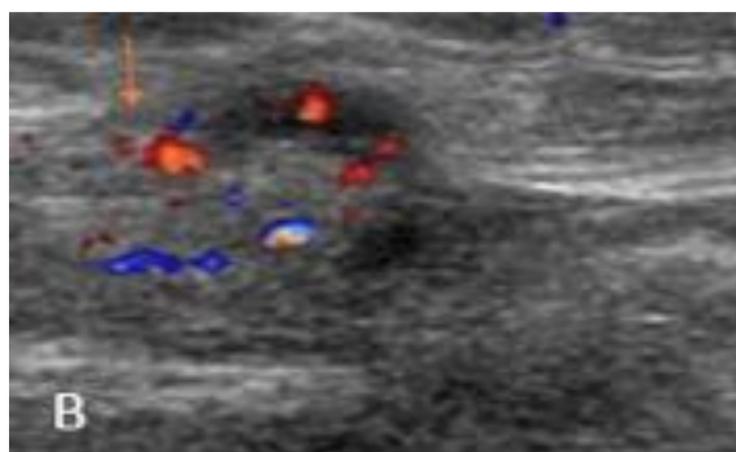
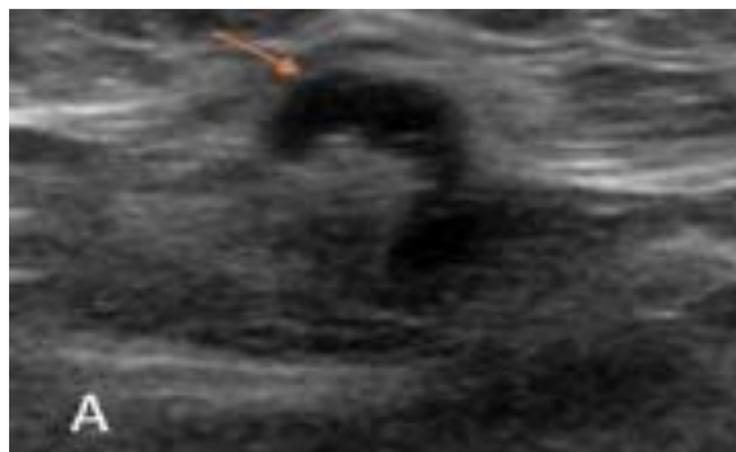


FIGURA 5: Clasificación de ganglios según grado de sospecha basado en Cho Nariya et al

BRN-1: ganglio relación córtico hilar y forma conservada.

BRN-2: ganglio con aumento del espesor cortical y forma conservada.

BRN-3: ganglio con aumento del espesor cortical y forma alterada.

BRN-4: ganglio con aumento del espesor y/o con engrosamiento focal de la cortical.

BRN-5: con pérdida de la forma y reemplazo total del hilio.

BRN-1	BRN-2	BRN-3	BRN-4	BRN-5
0-1,5 mm	1,5-2,5 mm	2,5-3,5 mm	> 3,5 mm	> 3,5 mm
				

FIGURA 6: Valoración ecográfica axilar en cáncer de mama



FIGURA 7: Subtipos tumorales en cáncer de mama

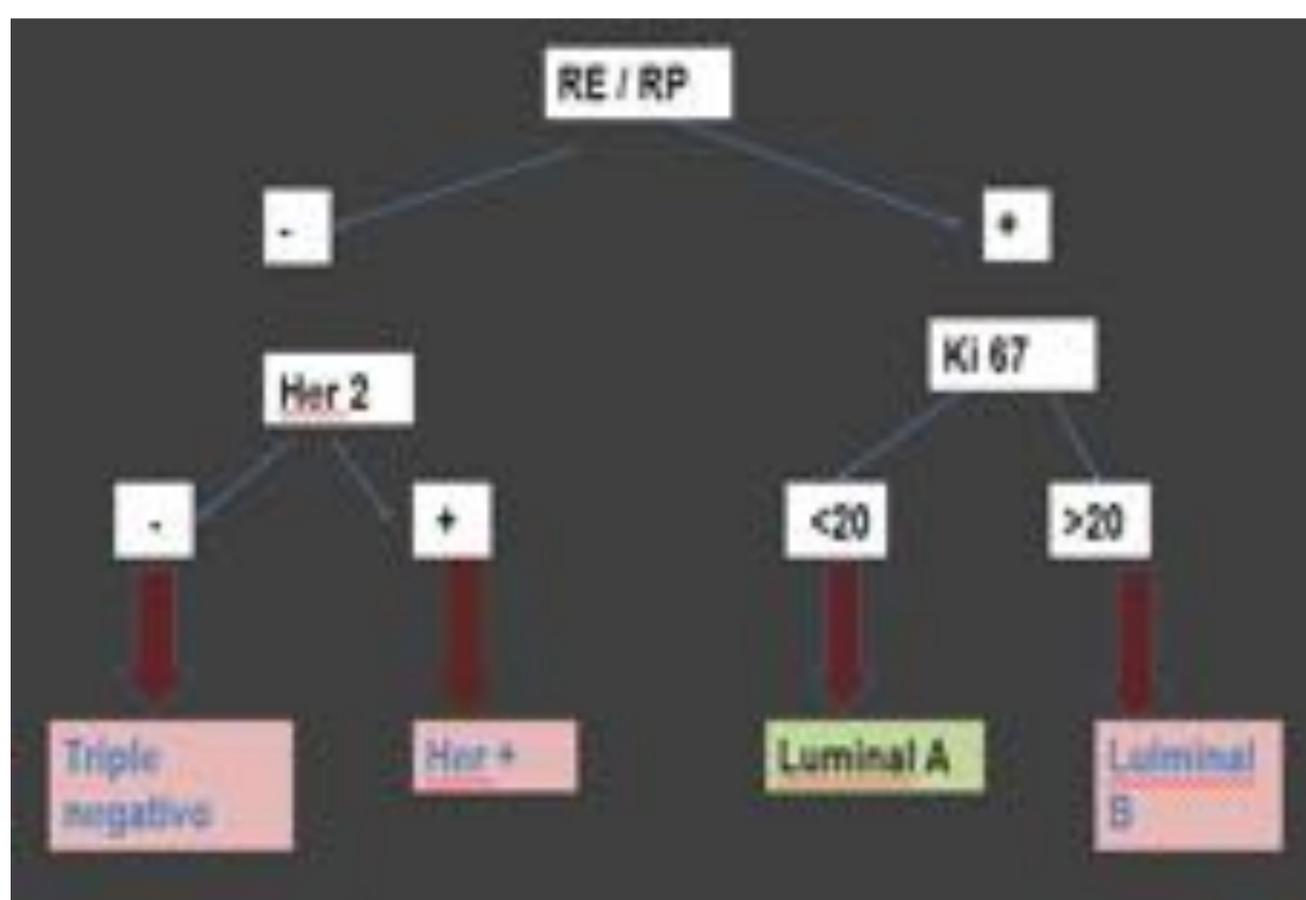


FIGURA 8:

Evaluación de ganglios axilares afectados en mujeres con cáncer de mama de bajo riesgo y Cirugía Conservadora

FASE PREQUIRURGICA: Mujeres > 45ª, T1-T2 (4cm), Luminales A, Cirugía conservadora, con hasta 2 ganglios clínicamente afectados confirmados por BAC. Marcaje de los ganglios biopsiados. Si se confirman 3 ganglios afectados se irá directamente a LA.

FASE QUIRURGICA: Extracción de 3 ganglios.

Se evaluará por DSA solamente el ganglio macroscópicamente **NO** afecto o aquel que presente positividad con el radiocótopo (tratado durante la cirugía)

FASE DIAGNOSTICA: Evaluación histológica en diferido de los ganglios axilares **PREVIAMENTE MARCADOS** enviados al Serv. AP OSA.

FIGURA 9:

Estudio de ganglios axilares afectados en pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo y axila clínicamente POSITIVA, Cirugía conservadora



GA: Ganglio axilar. El ganglio evaluado por OSNA se considerara positivo con los parámetros actuales
LA: Linfadenectomía axilar

FIGURA 10:

Estudio de ganglios axilares afectados en pacientes con cáncer de mama de riesgo bajo-intermedio y axila clínicamente NEGATIVA, Cirugía Conservadora



FIGURA 11:

Evaluación de ganglios centinela Tumores únicos y de bajo riesgo y axila clínicamente negativa. **MASTECTOMIA**

FASE PREQUIRURGICA : Mujeres > 50º, T1-T2, Luminales A, Mastectomía. No se admite realización de CG en caso de neoadyuvancia y respuesta parcial en tumores únicos.

FASE QUIRÚRGICA: Exéresis de 3 ganglios. Solo se admite macrometástasis en 1 (un) ganglio centinela independientemente del método diagnóstico del ganglio (osna o estudio diferido)

FASE DIAGNOSTICA: Evaluación por método OSNA o diferido según sea el caso.

FIGURA 12:

Estudio de ganglios centinela Post-neoadyuvancia
Tumores únicos. Cualquier tipo biológico. Axila clínicamente negativa.
Cirugía Conservadora



GA: Ganglio axilar

LA: Linfadenectomía axilar