

B. Acea Nebril,
C. Sogo Manzano,
A. Parajo Calvo,
R. Gayoso García,
F. Sánchez González,
L. Taboada Filgueira,
D. Gómez Rodríguez,
M. Dejuán Martín

Invasión linfoaxilar en el cáncer de mama: significación clínicoterapéutica. Revisión de 83 casos

SUMMARY

In a revision of 254 cases of breast cancer, we analyzed the results in 93 patients with a histopathological axillary study to evaluate lymphatic invasion and its relation with survival rate, clinical stage, tumor localization, age and histology. After dividing the patients in relation to the number of axillary nodes affected (none, 1-3, > 3) we only appreciated significant differences in the 5 years survival ($\chi^2 = 15.81$; $p < 0.001$) and the clinical stage ($\chi^2 = 21.07$; $p < 0.005$) while the other results concerning age and localization of the tumor did not show significant differences. Finally, we discuss the necessity of axillary study to establish an individual prognosis for each patient and to obtain an orientation for adjuvant therapy.

Hospital Juan Canalejo.
Servicio de Cirugía General A.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

Correspondencia:
B. Acea Nebril.
San Jaime, 18, bajo dcha.
15005 La Coruña

Palabras clave

Cáncer de mama, Axila, Supervivencia.

Key words

Breast neoplasms, Axillary nodes, Survival.

INTRODUCCION

La exploración de la axila en la paciente con cáncer de mama es claramente insuficiente para evaluar el estadiaje y pronóstico de la enfermedad, debido a que ofrece un índice de error inherente de falsos positivos y negativos (cerca del 40%). Por contra, la existencia de una palpación axilar patológica en una mujer con exploración mamaria normal puede ser el primer signo de una neoplasia mamaria oculta, hecho ya descrito por Halsted a principios de este siglo. Es por ello que un buen número de autores se hayan interesado en encontrar un estadiaje basado en la investigación patológica axilar amparados en la seguridad histológica

que la misma proporciona. De esta forma se inició la búsqueda de factores discriminativos de tipo histopatológico que fuesen útiles en el pronóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de mama, quedando reflejado en el Protocolo N.º 4 de la NSABP. Tras analizarse los diferentes parámetros histológicos ganglionares se apuntó como más indicativo el número de ganglios axilares metastatizados. Si bien en un principio se clasificó a las pacientes mediante estudios cualitativos (negativas o positivas para la invasión axilar), posteriormente se establecieron grupos cuantitativos al demostrarse la existencia de diferencias pronósticas significativas según el número de ganglios afectados, quedando establecidos tres grupos de pacientes se-

TABLA I
RELACION DEL ESTADIO TUMORAL CON LA
AFECTACION AXILAR

	I		II		III		IV	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
0	(14)	87,50	(11)	33,33	(10)	27,77	(1)	12,50
1-3 ...	(2)	12,50	(9)	27,27	(8)	22,22	(2)	25,00
> 3 ...	(0)		(13)	39,39	(18)	50,00	(5)	62,50
Total ..	(16)	100	(33)	100	(36)	100	(8)	100

$\chi^2 = 21,07$
 $p < 0,005$

gún la invasión cuantitativa: aquellas sin afectación axilar, aquellas con 1 a 3 nódulos metastatizados y aquellas con más de 3 ganglios invadidos. Posteriormente este último grupo fue subdividido en 3 subgrupos (4-7, 7-12, >12) al demostrarse diferencias en el fracaso terapéutico.^{1,2}

La justificación de una disección axilar viene dada por dos importantes razones: por un lado ayuda a determinar el pronóstico personal de la paciente, y por otro permite valorar la administración de una terapia adyuvante sistemática. Debido a que los nódulos axilares no son una estación en el curso de la diseminación sistémica tumoral, la disección axilar ofrece la posibilidad de estadiaje en la enfermedad para un mejor control locorregional y tratamiento del proceso neoplásico, sin que la misma altere la incidencia de recurrencias sistémicas, ni por ello la supervivencia global de la paciente.

En la presente revisión se han estudiado los resultados anatomopatológicos axilares de 83 pacientes con cáncer de mama para analizar la afectación cuantitativa de los ganglios atendiendo a la clasificación inicial de Fisher.¹ Posteriormente, y tras comprobar la supervivencia actuarial para cada grupo, se valoran las posibles relaciones entre éstos con el estadio clínico, edad de la paciente, cuadrante afectado e histología del tumor, mostrando el grado de significación de las diferencias encontradas.

MATERIAL Y METODOS

De una revisión de 254 casos de cáncer de mama con diagnóstico histológico y tratamiento quirúrgico

TABLA II
RELACION DE LA EDAD CON LA INVASION
GANGLIONAR

	< 40		41-50		51-60		61-70		>70	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
0	(6)	42,58	(10)	41,66	(7)	26,92	(7)	38,88	(6)	54,54
1-3	(3)	21,42	(3)	12,50	(8)	30,76	(4)	22,22	(3)	27,27
> 3	(5)	35,71	(11)	45,83	(11)	45,83	(7)	38,88	(2)	18,18
Total ...	(14)	100	(24)	100	(26)	100	(18)	100	(11)	100

$\chi^2 = 4,57$
 $p < 0,25$

por el Servicio de Cirugía General A del Hospital Juan Canalejo de La Coruña entre octubre de 1974 y octubre de 1984, se analizan 93 pacientes donde pudo llevarse a cabo un estudio anatomopatológico de la grasa axilar. De los datos obtenidos en dicho estudio se realiza una primera división de las pacientes, clasificándolas en tres grupos según el número de ganglios invadidos: sin afección axilar, invasión de 1 a 3 ganglios y con afectación de más de 3.

Posteriormente se confeccionan tablas relacionando la infiltración axilar antes comentada con el estadio clínico (I, II, III, IV), edad de presentación de la paciente (< 40, 41-50, 51-60, 61-70, > 70), localización tumoral (retroareolar y en cada uno de los cuadrantes mamarios) e histología. Finalmente, se realiza un estudio de la supervivencia a 5 años en 83 pacientes donde pudo realizarse un seguimiento mínimo de 5 años.

Los datos obtenidos en cada una de las tablas, a excepción de la referente a la histología, se analizan según los criterios de la función chi-cuadrado (χ^2) para poder establecer el grado de significación de las diferencias encontradas en cada tabla.

RESULTADOS

El estudio del estadio clinicotumoral y la afección axilar (tabla I) mostró una tendencia del estadio I para la no invasión (87%), mientras que en el estadio IV esto sólo aconteció en el 12% de los casos. El estadio II mostró una tendencia similar para los 3 grados de invasión axilar, mientras que en el estadio III la mitad de las pacientes presentaban más de 3 nódulos linfáticos afectados. Tales diferencias se reflejaron en un valor $\chi^2 = 21,07$ y $p < 0,005$.

TABLA III
RELACION ENTRE LA LOCALIZACION TUMORAL Y LA INVASION AXILAR

	Sup.	Ext.	Inf.	Ext.	Sup.	Ext.	Inf.	Ext.	Retro	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
0.....	(20)	35,75	(3)	21,42	(6)	33,33	(6)	40,00	(3)	37,50
1-3.....	(13)	23,21	(4)	28,57	(2)	11,11	(3)	20,00	(0)	
> 3.....	(23)	41,07	(7)	50,00	(10)	55,55	(6)	40,00	(5)	62,50
Total	(56)	100	(14)	100	(18)	100	(15)	100	(18)	100

$\chi^2 = 6,19$
 $p < 0,25$

Al analizar la edad de presentación tumoral y la invasión axilar (tabla II), destacó la no afección en la mitad de las pacientes > 70 años sin que en el resto del estudio se reflejen diferencias reseñables. La función χ^2 mostró un valor de 4,57 y $p < 0,25$. Un resultado similar se obtuvo en la tabla III con el análisis de la localización tumoral, donde destaca la mayor frecuencia de aparición tumoral en el cuadrante superoexterno (56 casos). Se obtuvo un valor $\chi^2 = 6,19$ y $p < 0,25$.

Cuando se estudió el tipo histológico tumoral (tabla IV) destacó la diferente afección axilar en el carcinoma ductal infiltrante según se relacionase con la mastopatía fibroquística, de tal forma que cuando existe la relación histológica no hay invasión axilar en la mitad de los casos, mientras que si dicha relación histológica no existe, la mitad de las pacientes tienen más de tres ganglios afectados. Finalmente destacar la ausencia de afectación axilar en aquellas pacientes con cisto-

sarcoma phyllodes, carcinoma medular y carcinoma papilar.

Al analizar la supervivencia en cada uno de los grupos de afección axilar (tabla V) destacó el buen pronóstico para aquellas pacientes sin afección ganglionar (81% de supervivencia) o con uno a tres nódulos invadidos (75%), en contraposición a aquellas con más de tres ganglios invadidos (35%). La figura 1 refleja la supervivencia actuarial para cada grupo durante los primeros 60 meses. Estas diferencias mostraron valores $\chi^2 = 15,81$ y $p < 0,001$.

DISCUSION

Debido a la importancia pronóstica y terapéutica del estado histopatológico de los ganglios axilares, el cirujano se encuentra ante el dilema de efectuar una

TABLA IV
RELACION DE LA HISTOLOGIA TUMORAL Y LA AFECTACION AXILAR

	0		1-3		> 3		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
CDI.....	(12)	27,27	(12)	27,27	(20)	45,45	(44)	100
CDI + MFQ.....	(15)	48,38	(8)	25,30	(8)	25,80	(31)	100
Carc. coloide.....	(0)		(0)		(1)	100	(1)	100
Paget.....	(1)	25,00	(0)		(3)	75,00	(4)	100
Carc. lobulillar.....	(1)	33,33	(1)	33,33	(1)	33,33	(3)	100
Cis. phylodes.....	(1)	100	(0)		(0)		(1)	100
Carc. medular.....	(1)	100	(0)		(0)		(1)	100
Carc. papilar.....	(1)	100	(0)		(0)		(1)	100
Histología mixta.....	(4)	57,14	(0)		(3)	42,85	(7)	100

CDI: Carcinoma ductal infiltrante.
MFQ: Mastopatía fibroquística.
Carc.: Carcinoma

TABLA V
SUPERVIVENCIA PARA CADA GRUPO
DE AFECTACION AXILAR

N.º	Vivas		Exitus		Total
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
0	26	20,04	6	11,95	32
1-3	15	12,53	5	7,46	20
> 3	11	19,42	20	11,57	31
Total ...	52		31		83

$\chi^2 = 15,81$
 $p < 0,001$

muestra simple de nódulos axilares o de la realización de una disección más extensa. Para algunos autores³ el estado cualitativo axilar (existencia o no de ataque axilar) puede ser establecido en base a la extirpación de 3 a 5 ganglios, mientras que el análisis cuantitativo obliga a la extracción de al menos 10 nódulos, cuando menos en los niveles 1 y 2.

Si bien han sido estudiados diferentes criterios histopatológicos ganglionares⁴ y diversas técnicas de estudio de las mismas,^{5,6} en la actualidad se confiere la mayor significación al número de ganglios axilares invadidos como índice pronóstico y de fracaso terapéutico. En tal sentido los seguimientos efectuados durante 10 años⁷ han mostrado una recurrencia de la enfermedad del 24% en pacientes sin afectación axilar, el 64% cuando 1 a 3 ganglios estaban afectados y del 86% cuando la invasión afectó a más de 3 nódulos. Al mismo tiempo, también se demostró una correlación con la velocidad de recurrencia en el sentido de que las pacientes con una invasión axilar más extensa no sólo ofrecen una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad, sino que lo hacen más rápidamente que aquellas con una menor afección axilar. En nuestra experiencia, donde sólo se cuantificó la supervivencia a 5 años, se observan diferencias significativas, destacando el 81% de supervivientes en pacientes sin afectación axilar y el 35% en aquellas con más de tres nódulos metastatizados ($p < 0,001$), resultados similares a otros estudios realizados a 5 años.⁸

Comúnmente se clasifica a las pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos. La distinción existente en la actualidad entre el estadio I y II se basa en la exploración clínica de la axila y su afectación. Pero la presencia de nódulos axilares palpables no se en-

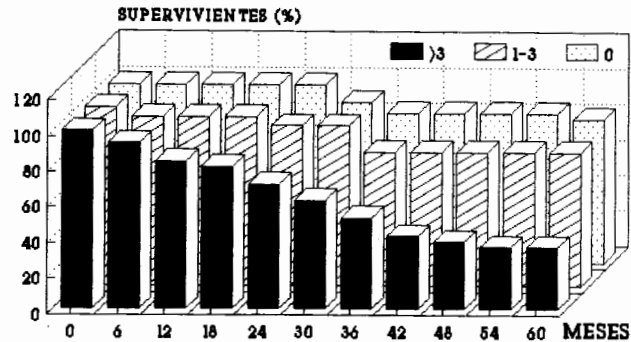


Fig. 1. Supervivencia a 5 años para cada uno de los grupos de afectación ganglionar.

cuentra correlacionada en muchos casos con la invasión metastásica de los mismos, por lo que sigue siendo el examen histológico de los mismos el que determina el grado de afectación verdadera.⁹ No obstante, en nuestro estudio se observan diferencias significativas entre los diversos estadios clínicos ($p < 0,005$) y en particular entre los estadios I y II.

Se discute frecuentemente si la mujer joven tiene un peor pronóstico respecto a la mujer de edad, basándose algunos autores¹⁰ en la mayor frecuencia de metástasis axilares en las pacientes de menor edad. Sin embargo, existen algunos factores que no hacen homogéneo el estudio de mujeres y ancianas con cáncer de mama: diferente agresividad en el tratamiento quirúrgico, aplicación de terapia adyuvante y, sobre todo, las diferentes características biológicas del tumor.¹¹ Cuando hemos analizado la invasión axilar de nuestras pacientes y la edad de presentación neoplásica, se encontraron diferencias apreciables entre las mujeres menores de 40 años y las mayores de 70 con respecto a la invasión de más de 3 nódulos axilares, sin que en el conjunto las diferencias fuesen significativas ($p < 0,25$).

Tras la utilización de trazadores isotópicos para su inoculación en los diferentes cuadrantes mamarios, se observó que los ganglios axilares recibían el 75% del flujo linfático y la cadena mamaria interna el 25% restante, independientemente del cuadrante inoculado.¹² La realización sistemática de biopsia del segundo espacio intercostal durante la mastectomía refleja una afectación de la cadena mamaria interna en el 20% de los casos, sin que se aprecien diferencias en la afectación ganglionar axilar y/o mamaria interna según la localización del tumor primario.^{13, 14, 15} En la misma lí-

TABLA VI
PROTOCOLOS TERAPEUTICOS ATENDIENDO
A CRITERIOS CLINICOPATOLOGICOS

Estado ganglionar	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
<i>Positivo</i>		
Receptores (+) ...	Quimioterapia	Tamoxifén-Quimioterapia
Receptores (-) ...	Quimioterapia	Quimioterapia-Tamoxifén
<i>Negativo</i>		
Alto riesgo*	Quimioterapia	Tamoxifén-Quimioterapia
Bajo riesgo	¿Tamoxifén?	Tamoxifén

* Tamaño tumoral > 2,5 cm, mal grado nuclear, grado histológico mal diferenciado, receptores estrogénicos negativos.

nea se encuentran nuestras observaciones, en donde no hemos encontrado una significación estadística ($p < 0,25$) para las diferencias existentes.

El objeto del tratamiento adyuvante es la prolongación significativa de la supervivencia con una calidad de vida aceptable, siendo necesario para su diseño los datos referentes a la afección axilar, histología axilar, estado menopáusico y receptores estrogénicos. Pese a que la quimioterapia adyuvante y la manipulación hormonal son tratamientos eficaces en pacientes con o sin afectación axilar, el tratamiento óptimo no ha sido definido para ningún grupo de pacientes. Actualmente las líneas terapéuticas deben tener en cuenta el estado axilar, menopáusico e histología tumoral tal como se refleja en la tabla VI,¹⁶ que definen la actitud médica de una forma más concreta con respecto a anteriores protocolos.¹⁷ En la paciente premenopáusica con afección axilar la quimioterapia adyuvante debe ser el estándar terapéutico y administrarse en todas las pacientes. En las pacientes postmenopáusicas con afección axilar y receptores estrogénicos positivos deberá administrarse hormonoterapia (tamoxifén), si bien en aquellas con más de 3 ganglios afectados puede asociarse quimioterapia.

Como consecuencia del incremento del tratamiento quirúrgico conservador en el cáncer de mama, se ha incrementado la utilización de la radioterapia para ejercer un mayor control sobre el lecho tumoral y evitar el desarrollo de otros focos tumorales. Debido a que la paciente sin invasión axilar posee un bajo riesgo de recidiva local, se ha tendido hacia una radioterapia postquirúrgica en las pacientes con positividad axilar.¹⁸⁻¹⁹ En los casos con positividad axilar demostrada

se efectúa irradiación sobre las áreas de drenaje linfático: axila (ápex), fosa supraclavicular, cadena mamaria interna (porción superior). Cuando los ganglios axilares son mayores de 2 cm existe invasión extraganglionar y metástasis masivas, es conveniente irradiar la totalidad de la axila. La toxicidad en el tratamiento conjunto quimiorradioterápico sólo se ha demostrado en aquellos protocolos donde se incluye la adriamicina, mientras que en los esquemas quimioterápicos habituales (CMF, CNF, MMM) no se ha demostrado un aumento apreciable de la toxicidad.^{20,21}

RESUMEN

De una revisión de 254 casos de cáncer de mama se analizan los resultados de 93 pacientes con estudio anatomopatológico axilar para valorar la invasión linfática y su relación con la supervivencia, estadio clínico, localización tumoral, edad e histología. Tras la división de las pacientes según el número de ganglios invadidos (ninguno, 1-3, > 3) sólo se apreciaron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años ($\chi^2 = 15,81$; $p < 0,001$) y en el estadio clínico ($\chi^2 = 21,07$; $p < 0,005$), mientras que los resultados concernientes a la edad y localización tumoral no mostraron significación alguna. Finalmente se discute la necesidad de la biopsia axilar para establecer un pronóstico individual en cada paciente y orientar hacia la terapia adyuvante.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Bauer M et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-1557.
2. Fisher E. Importancia del estudio histopatológico en las consideraciones biológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas del cáncer mamario. En: Interamericana (ed.). *Cáncer mamario*. Madrid, Anzós, S. A. 1985; 1093-1114 (Clínicas quirúrgicas de Norteamérica, vol. 6).
3. Fisher B, Wolmark N et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1981; 152: 765-772.
4. Fisher E, Palekar A et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol n.º 4). *Cancer* 1978; 42: 2032-2038.
5. Wilkinson E, Hause L. Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 1974; 33: 1269-1274.
6. Fisher W, Swamidoss S et al. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978; 42: 2025-2031.
7. Fisher B, Slack N et al. Ten years follow-up results of

- patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
8. Fentiman I, Cuzick J et al. Which patients are cured of the breast cancer? *British Medical Journal* 1984; 289: 1108-1111.
 9. Wallace I, Champion H. Axillary nodes in breast cancer. *Lancet* 1972; January 29: 217-218.
 10. Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1986; 57: 2217-2221.
 11. Anónimo. Age and death in breast cancer. *British Medical Journal* 1979; Saturday 17 January: 211-212.
 12. Turner-Warwick RT. Lymphatics of the breast. *British Journal of Surgery* 1957; 46: 574.
 13. Yue-Yuin K, Shen Z. Extended radical mastectomy. En: Ariel I, Cleary J. *Breast cancer: diagnosis treatment*. New York, McGraw Hill Edits 1987; 267-273.
 14. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170.
 15. Fisher B, Redmond C et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674.
 16. Click J. Meeting highlights: adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1988; 80 (7).
 17. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254: 3461-3463.
 18. Biète A. Radioterapia en el cáncer de mama. En: Biète A. *Radioterapia en el tratamiento del cáncer*. Barcelona, Ediciones Doyma, S. A. 1990; 87-100.
 19. Wilson F, Cox J. Definitive, adjuvant and palliative radiation therapy for mammary cancer. En: Donegan & Spratt. *Cancer of the breast*, 3.ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company 1988; 462-474.
 20. Hrafnkelsson J, Nilsson K, Söderberg M. Tolerance of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Acta Oncológica* 1987; 26(4): 269-272.
 21. Bonnadona G, Balagussa P. Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304:10.