



CASO CLÍNICO

Metástasis ganglionares axilares contralaterales en cáncer de mama: controversia sobre su vía de diseminación, manejo y pronóstico



Gemma Castillo*, Dolors Sabadell, Ramón Carreras y María del Mar Vernet

Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Barcelona, España

Recibido el 26 de febrero de 2015; aceptado el 12 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 8 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Metástasis axilares
contralaterales;
Diseminación
linfática

Resumen Las metástasis ganglionares axilares contralaterales son un fenómeno poco frecuente en el cáncer de mama. Aunque se considera un estadio IV de la enfermedad, hay hipótesis que postulan que la diseminación de las células tumorales hasta los ganglios axilares contralaterales podría producirse mediante vía linfática y no por vía hematogena. Presentamos el caso de una paciente de 35 años, diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio III y tratada con quimioterapia neoadyuvante, mastectomía radical modificada, radioterapia y hormonoterapia. Siete meses después del tratamiento quirúrgico la enfermedad progresó con metástasis axilares contralaterales, sin evidencia de otra afectación a distancia. Se trata de una evolución inusual del cáncer de mama, y por tanto su manejo no está estandarizado. Hemos realizado una revisión de la literatura para buscar la mejor opción terapéutica en pacientes que presentan esta situación clínica.

© 2015 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Contralateral axillary
metastases;
Lymphatic spread

Contralateral axillary lymph node metastases in breast cancer: Controversy on its route of spread, management and prognosis

Abstract Contralateral axillary lymph node metastases are a rare presentation in breast cancer. Although they are considered stage IV of the disease, it has been postulated that the spread of tumour cells to the contralateral axillary lymph nodes could occur through the lymph vessels and not through the bloodstream. We report the case of a 35-year-old woman who was diagnosed with a stage III invasive breast carcinoma and was treated with neoadjuvant chemotherapy, modified radical mastectomy, radiotherapy and hormone therapy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gcastillogrima@gmail.com (G. Castillo).

Seven months after the surgery, the disease progressed, showing contralateral axillary lymph node metastases with no evidence of any other distant disease. This is an unusual progression of breast cancer and thus its management is not standardized. We reviewed the literature to search for evidence on how to treat this very special clinical situation.
 © 2015 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las metástasis axilares contralaterales (MAC) son muy infrecuentes en el cáncer de mama y son consideradas como metástasis a distancia. La incidencia descrita de las MAC es entre el 1,9-6%¹. Ante su hallazgo hay que descartar 2 situaciones distintas, la aparición de otro tumor primario en la mama contralateral con afectación ganglionar ipsilateral o una recaída a distancia del tumor primario². Diferenciar entre ambas situaciones es de suma importancia, en tanto que si se trata de un tumor contralateral metacrónico el planteamiento terapéutico es curativo, mientras que si se trata de la segunda situación se trata de un estadio IV, el tratamiento tiene el objetivo de cronificar la enfermedad y paliar sus efectos.

En la literatura se ha planteado la hipótesis de que la diseminación de las células neoplásicas que inducen MAC podrían producirse por vía linfática y no hematogena¹⁻⁴. Se trataría por tanto de una diseminación locorregional⁵ y no a distancia, con mejor pronóstico del que clásicamente se presupone en estos casos y, por tanto, con la posibilidad de realizar tratamiento curativo locorregional. Ante la infrecuencia del caso y el controvertido manejo del mismo, el objetivo del presente artículo es realizar una revisión de la literatura sobre las características tumorales, la vía de diseminación, el manejo y pronóstico de las MAC.

Caso

Mujer de 35 años, primípara, que consultó a su ginecólogo por un aumento de densidad en la mama izquierda que se inició con la lactancia materna y que persistió al finalizarla. Como antecedentes medicoquirúrgicos de interés destacaba la exéresis de fibroadenomas bilaterales a los 22 y 27 años, y una cesárea hacía 18 meses, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés.

Ante la persistencia de la clínica y la aparición de retracción del pezón de la misma mama, la paciente acudió a un servicio de urgencias en donde se le realizó una ecografía, en la que se observaron imágenes sugestivas de fibroadenomas bilaterales. Un nódulo de 6 mm en el cuadrante inferoexterno de la mama derecha y 5 nódulos en la mama izquierda: en el cuadrante superoexterno y la unión de cuadrantes externos entre 5 y 30 mm y 13 mm en la unión de cuadrantes internos.

La paciente buscó una segunda opinión 4 meses después, por persistencia de la clínica. En la exploración física destacaba una masa dura, móvil sobre la pared torácica, pero

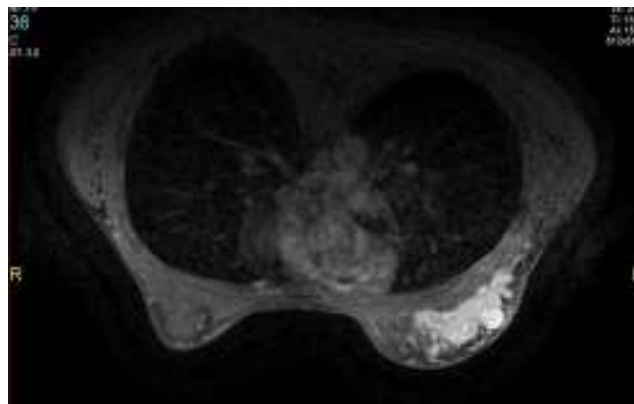


Figura 1 RMN: lesión hiper captante en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda de 9,8 × 3,9 × 9,3 cm, con extensión a otros cuadrantes y afectación axilar homolateral.

fija a la piel y al complejo aréola-pezón de 75 × 80 mm que ocupaba los cuadrantes superiores, la zona retroareolar y el cuadrante inferoexterno de la mama izquierda, además de la presencia de adenopatías axilares izquierdas, lisas y móviles, la mayor de 20 mm. La mama derecha, la axila derecha y ambos supraclaviculares permanecían sin alteraciones.

Se solicitó una mamografía donde se observaba un aumento de densidad en la mama izquierda, con engrosamiento de la piel de los cuadrantes superiores y del complejo aréola-pezón con retracción del mismo, y zonas de microcalcificaciones agrupadas en los cuadrantes superiores.

Se realizó una nueva ecografía y una biopsia con aguja gruesa, siendo el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de grado histológico (GH) II, con inmunofenotipo luminal B, receptores de estrógenos (RE) 98%, receptores de progesterona (RP) 98%, p53 negativo, Her2 negativo, Ki67 90%. La punción aspiración con aguja fina de la adenopatía axilar izquierda fue positiva para células malignas.

En la resonancia magnética (RM) (fig. 1) se observó en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda una zona hiper captante de 98 × 39 × 93 mm con extensión al cuadrante superointerno e inferoexterno: Bi-Rads 5. Se completó el estudio de extensión con una PET-TC y una gammagrafía ósea, sin encontrarse lesiones contralaterales ni a distancia.

Se inició tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con 4 ciclos de adriamicina y ciclofosdamida y 4 ciclos de docetaxel, sin respuesta clínica.

Se realizó una mastectomía radical modificada tipo Madden (extirpación de los 3 niveles de Berg), siendo el

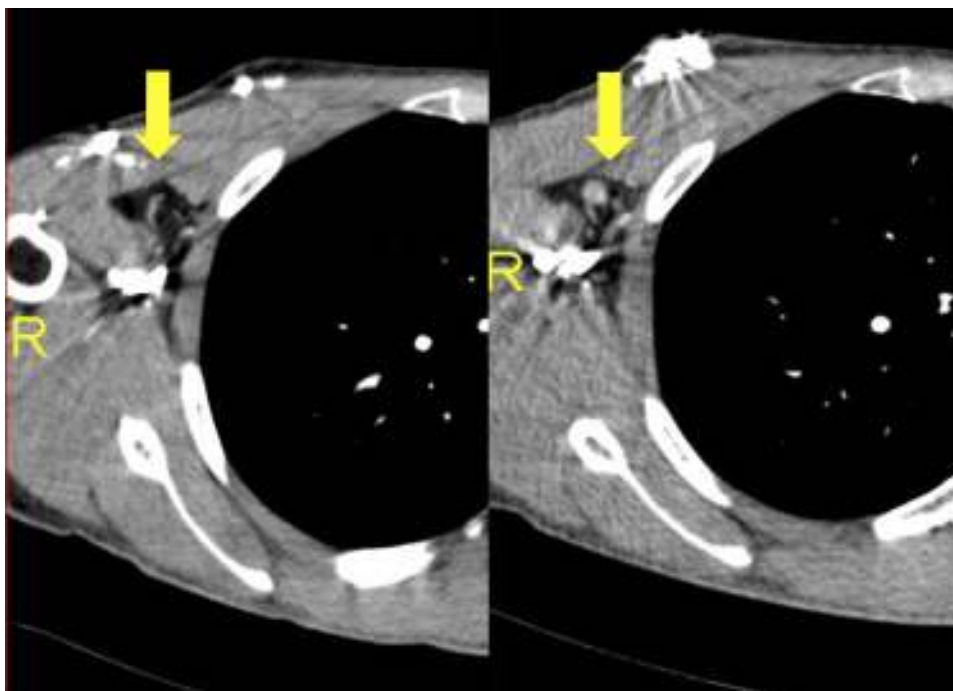


Figura 2 Aparición de adenopatías radiológicamente significativas en la axila contralateral en la TC después de 7 meses tras la cirugía.

resultado patológico de carcinoma ductal infiltrante de $95 \times 45 \times 18$ mm, GH II, confirmándose el inmunofenotipo luminal B (RE 98%, RP 98%, abundantes imágenes de invasión vascular y linfática, infiltración de linfáticos dérmicos, presencia de microcalcificaciones, Her2 negativo, p53 negativa, Ki67 30). En la linfadenectomía 19/19 ganglios axilares fueron positivos. Se completó el tratamiento con radioterapia sobre la pared torácica izquierda, la fosa supraclavicular y niveles axilares II y III con fotones de 6 MeV, 2 Gy/día hasta alcanzar una dosis total de 50 Gy y hormonoterapia con tamoxifeno 20 mg/24 h.

Siete meses después de la cirugía se realizó una mamografía y una ecografía de seguimiento, hallando en la axila derecha una imagen hipocogénica de bordes poco nítidos y sin captación doppler de $10 \times 6 \times 6$ mm que se biopsió mediante punción aspiración con aguja gruesa. Se trataba de una adenopatía infiltrada por carcinoma ductal infiltrante GH I, RE y RP 90%, Her-2 negativo, Ki67 70%.

En la RM realizada no se observó lesión en la mama derecha, pero sí pequeñas adenopatías axilares de carácter infiltrativo. Se realizó un nuevo estudio de extensión mediante TC toracoabdominal (fig. 2), donde solo se objetivaban los hallazgos axilares descritos anteriormente, y una gammagrafía ósea sin evidenciar otras lesiones. Tras discutir el caso en el comité de patología mamaria se decidió realizar un tratamiento locoregional mediante linfadenectomía axilar derecha, obteniendo 17 ganglios, de los cuales 9 estaban infiltrados por neoplasia. Posteriormente a la intervención continuó el tratamiento adyuvante hormonal con tamoxifeno 20 mg/24 h y se propuso realizar irradiación de áreas ganglionares derechas (nivel III y fosa supraclavicular) que la paciente rechazó. La paciente está libre de enfermedad tras 9 meses poscirugía.

Discusión

La presencia de MAC son infrecuentes en el cáncer de mama, con una incidencia dependiendo de las series entre un 1,9% a un 6%¹. El estudio de casos-controles de Morcos et al. describe características agresivas en los tumores primarios de las pacientes que presentan este cuadro clínico¹: carcinomas ductales infiltrantes^{1,4}, tamaños tumorales grandes en el diagnóstico T3-T4^{1,4}, grado histológico III^{1,4}, presencia de invasión linfovascular¹⁻⁴, afectación ganglionar N2-N3 en el diagnóstico¹, menor frecuencia de receptores hormonales positivos y mayor de HER-2 positivo¹⁻³. La mayor parte de características de mal pronóstico descritas, como factores de riesgo para las MAC, fueron identificadas en la paciente: tamaño tumoral grande (T 3), células moderadamente diferenciadas, invasión linfovascular y afectación tumoral en más de 10 ganglios axilares.

Se han descrito múltiples vías posibles de diseminación de las MAC. Los tumores de mama con presencia de MAC son considerados metastásicos en la clasificación TNM, y por tanto debe considerarse la posibilidad de que se haya producido una diseminación hematogena. Sin embargo, se han descrito vías linfáticas que pueden diseminar las células cancerígenas a ganglios linfáticos contralaterales. Pese a ser poco frecuente, este drenaje se ha comprobado mediante linfografía⁶ y estudios de ganglio centinela⁷. La hipótesis es que existe un bloqueo del drenaje linfático ipsilateral que induce la generación de vías linfáticas alternativas. Este bloqueo puede deberse a una cirugía previa^{6,8}, radioterapia sobre territorios linfáticos y bloqueo de vasos linfáticos debido a la invasión linfovascular y a la elevada carga tumoral^{1,4}. Las 2 vías de posible diseminación son a través de los vasos

linfáticos dérmicos superficiales^{1,4} o por plexos linfáticos profundos¹.

El manejo de la MAC es controvertido, dado que si nos mantenemos fieles a la clasificación TNM las consideramos como un estadio IV de la enfermedad, y el tratamiento debería ser paliativo. Por otro lado se ha visto que el pronóstico en estas pacientes es mejor en comparación con las pacientes con otras metástasis a distancia, su comportamiento se aproxima más a un estadio III⁹ (supervivencia a los 5 años del 72%) que a un estadio IV (supervivencia a los 5 años del 22%)¹⁰. Considerar metástasis a todas las pacientes con MAC podría ser un error, ya que existe el riesgo de infratratarse; la decisión terapéutica debe ser individualizada, considerando las características del tumor primario y el tiempo libre de enfermedad¹. Hay que diferenciar, por tanto, 2 situaciones distintas: en la primera las MAC se acompañan de otras metástasis a distancia y el tratamiento debe ser sistémico y la cirugía únicamente de carácter paliativo, y en la segunda las MAC son la única manifestación de enfermedad a distancia y el tratamiento sistémico, junto a la cirugía axilar en casos individualizados, pudieran ser curativos^{1,3,4}. En el caso clínico presentado, teniendo en cuenta la edad de la paciente, el buen estado general, la ausencia de enfermedad a distancia, y respetando la voluntad de la paciente, se consideró tributaria de un tratamiento quirúrgico y sistémico con finalidades curativas.

Las MAC son poco frecuentes, pero hay que realizar su diagnóstico diferencial siempre que haya sospecha de afectación ganglionar axilar contralateral en tumores de gran tamaño, con factores de riesgo de mal pronóstico y/o que hayan recibido tratamiento previo que pueda alterar las vías de diseminación linfática. Aunque sean consideradas una metástasis a distancia, y por tanto otorguen un estadio IV a la enfermedad, su pronóstico es mejor que el de otras afectaciones sistémicas, pudiendo ofrecer en algunos casos un tratamiento radical y curativo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kiluk JV, Powler V, Lee MC, Khakpour N, Laronga C, Cox CE. Contralateral axillary nodal involvement from invasive breast cancer. *Breast*. 2014;23:291-4.
2. Huston TL, Pressman PI, Moore A, Vahdat L, Hoda SA, Kato M, et al. The presentation of contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: A clinical management dilemma. *Breast J*. 2007;13:158-64.
3. Morcos B, Jaradat I, El-Ghanem M. Characteristics of and therapeutic options for contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:418-21.
4. Zhou C, Richir MC, Leenders MW, Langenhorst BL, Knol HP, Schreurs WH. Contralateral axillary lymph node metastases at the time of primary breast cancer diagnosis: Curative or palliative intent? *Case Rep Surg*. 2013;2013:389013.
5. Gauthier T, Monteil J, Bourneton N, Jammot I, Tubiana N, Aubard Y. Contralateral axillary involvement in breast cancer recurrence: Locoregional disease or metastasis? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31:694-6.
6. Barranger E, Montravers F, Kerrou K, Marpeau O, Raileanu I, Antoine M, et al. Contralateral axillary sentinel lymph node drainage in breast cancer: A case report. *J Surg Oncol*. 2004;86:167-9.
7. Agarwal A, Heron DE, Sumkin J, Falk J. Contralateral uptake and metastases in sentinel lymph node mapping for recurrent breast cancer. *J Surg Oncol*. 2005;92:4-8.
8. Nishimura S, Koizumi M, Kawakami J, Koyama M. Contralateral axillary node metastasis from recurrence after conservative breast cancer surgery. *Clin Nucl Med*. 2014;39:181-3.
9. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2001;19:628-33.
10. Cancer.org [Internet]. Cancer.org [actualizado 22 Oct 2014; citado 14 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-early-survival-by-stage2>