



EDITORIAL

Cuando la axila se torna molecular

When the axilla shifts towards molecular



La linfadenectomía axilar ha sido considerada, históricamente, como una parte esencial del manejo quirúrgico del cáncer de mama en estadios iniciales, y como un elemento fundamental para la estadificación del tumor. Es conocido que la metástasis axilar constituye un factor pronóstico respecto a la diseminación loco-regional y a distancia, especialmente cuando el número de ganglios afectados es igual o superior a 3. Durante años, la clasificación TNM para la estadificación del cáncer de mama ha resumido y vertebado esta información basándose, fundamentalmente, en el estudio histopatológico del tumor.

En la era del ya conocido «más no es siempre mejor», ensayos como el NSABP-32¹ demostraron el escaso beneficio de la linfadenectomía axilar en pacientes de carcinoma infiltrante de mama y axila clínicamente negativa (cN0). Estudios posteriores han demostrado que evitar la linfadenectomía axilar puede ser una opción también en grupos seleccionados de pacientes con axila clínicamente metastásica (cN1)².

Omitir la linfadenectomía axilar en cáncer de mama implica que el ganglio centinela (GC) sea la única información disponible del estado axilar para la toma de decisiones terapéuticas. Con ello, se abre un tiempo en que decisiones como la indicación de linfadenectomía, de quimioterapia o de radioterapia axilar, históricamente condicionadas por el número de ganglios axilares metastásicos³, deberán tomarse en función de nuevos criterios directamente relacionados con la biología de cada tumor, tanto a nivel del tumor primario como de la metástasis. En este contexto, es importante incorporar todas las estrategias diagnósticas disponibles, no solo histológicas sino también moleculares, tales como plataformas genómicas o el estudio del GC a partir del ARNm de la citoqueratina 19 del GC (OSNA)⁴.

El desarrollo de la patología molecular como herramienta diagnóstica y predictiva abre nuevas observaciones, retos e interrogantes. Entre ellos, adaptar el clásico sistema TNM de estadificación, basado fundamentalmente en criterios histopatológicos, al nuevo conocimiento molecular, tal como se deriva del estudio de López-Zambrano et al.⁵, publicado en este número de la revista, al encontrar diferencias

estadísticamente significativas en la estadificación del GC por método molecular o convencional.

El método OSNA ha demostrado ya ampliamente su capacidad diagnóstica y pronóstica⁶⁻⁸, con un nivel de evidencia I (al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada [USPSTF]). Además, disponemos ya del primer estudio (PLUTTO) acerca de su capacidad predictiva en una cohorte de 1.020 pacientes consecutivas con un seguimiento de 5 años⁹.

Definir el impacto clínico del nuevo conocimiento molecular, así como el valor pronóstico y predictivo de los estudios moleculares, y desarrollar nuevos sistemas de estadificación que mejoren el conocimiento y comprensión del cáncer de mama son algunas de las tareas que nos ocupan en los últimos tiempos.

De la demostración de que los test moleculares son más que un subrogado de los factores histopatológicos clásicos, depende su incorporación definitiva y probablemente inexcusable a la práctica clínica.

Estudios como el de López-Zambrano nos deben hacer reflexionar no solo acerca de las limitaciones del sistema TNM para estadificar a nuestras pacientes, sino también acerca de los criterios sobre los que basar la indicación de cirugía axilar, quimio o radioterapia, especialmente para tumores cuyos factores histopatológicos convencionales son insuficientes, en ausencia de linfadenectomía axilar, para tomar dichas decisiones.

Bibliografía

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-33.
2. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From

- the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACO-SOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264:413–20.
3. Krag DN, Single RM. Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1152–9.
 4. Bernet L, Cano R, Martínez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method: A multicentric Spanish study. *Histopathology.* 2011;58:863–9.
 5. López-Zambrano M, Ruiz N, Soler MT, Pla MJ, Quetglas C, Pérez-Martín J, et al. Estudio comparativo entre el método *One step nucleic acid amplification* y el método convencional en la estadiación en cáncer de mama: un aumento en la detección de micrometástasis. *Rev Senol Patol Mamar.* 2016;29:143–9.
 6. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, de Salas MS, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:87–93.
 7. Bernet L, Cano R. Metastatic sentinel node and axillary lymphadenectomy revisited. *Gland Surg.* 2012;1:7–8.
 8. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, Rai Y, Yotsumoto D, Matsukata A, et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer.* 2012;107:1239–43.
 9. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Analysis of total tumor load of sentinel lymph node as a prognostic factor in early breast cancer. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract 1042. *J Clin Oncol.* 2016;34 Suppl.

Laia Bernet

Servei de Patologia, Hospital Arnau de Vilanova,
Valencia, España

Correo electrónico: bernet.lai@gva.es