

## ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN DE LA CADENA MAMARIA INTERNA

**Dr. Juan M. San Román Terán**

Transcripción de la videograbación de la conferencia

*Rev Arg Mastol* 2003; 22(77):378-383

Es una satisfacción estar hoy aquí con ustedes hablando sobre un tema, para mí, tan apasionante como el de la cadena mamaria interna, que representa, sin duda, un motón de temas de trabajo. Tema controvertido indiscutiblemente, lo ha sido siempre, lo es y lo seguirá siendo, creo que durante mucho tiempo.

Como todo en cáncer de mama, arranca y surge con Halsted, que es el iniciador de la cirugía moderna. Su teoría anatomista, mecanicista de diseminación ganglionar, con su famoso decálogo, pone en marca la cirugía moderna, agresiva, radical del cáncer de mama.

Dentro de la historia de la mamaria interna, él ya en una de sus primeras publicaciones habla de cómo un alumno suyo, Cushing, ha explorado tres veces el mediastino, ha encontrado unos nódulos tumorales y comenta que en el futuro habrá que llegar a extirpar esos ganglios. Ese futuro lo llevan al presente, primero los Handley, padre e hijo, pero es Jerome Urban el que inicia la mastectomía radical ampliada y la exploración de la mamaria interna.

Se apoya su mastectomía en este trabajo que lo realizaba en el Memorial en 1940. Recogen 1.000 mastectomías radicales clásicas estudiando las recidivas esternas. Recidivas esternas, como vemos, mucho más frecuentes en los tumores internos, que reconocemos que hoy nunca vemos, yo no he visto nunca, porque real-

mente es muy difícil hoy ver este tipo de tumores. Pero esto es lo que entonces había y lo que motiva la exploración de Urban, la mastectomía radical ampliada.

Los pasos de Urban contagian con sus primeras publicaciones a un montón de escuelas, que la realizan durante las décadas del 50 y del 60. Nosotros la realizamos con la técnica de Margotini, que tenía la curiosidad de cómo en la pared costal donde se ve la huella de la radioterapia de las máquinas de entonces, quedaba un hundimiento esternal, que cuando era en el lado izquierdo, se veía latir el cayado de la aorta inmediatamente por debajo de ella.

Los pasos de la historia de la mamaria interna para nosotros, arrancan con Urban, lo decía, su famoso 35 vs. 54, en comparación con la radical; contagian a montones de escuelas. Durante la década del 50 y del 60, se propagó a montones de escuelas. Pero la filosofía del tratamiento del cáncer de mama está cambiando. La cirugía radical empieza a ser denostada. Al decálogo de Halsted se opone el decálogo de la teoría alternativa, y se empieza a hacer una cirugía más reducida. En los finales de la década del 60 ha aparecido la técnica de Patey, descrita muchos años antes por Lorenzo Merola en el otro lado del gran río, y se impone la mastectomía radical modificada. En ese momento se preguntan, ¿es realmente importante la exploración de la cadena mamaria interna? Entonces, se for-

ma un grupo cooperativo que dirige Lacour desde París, y que recoge la experiencia a 5 años comparando ambas mastectomías (Cancer, enero de 1976, se publicó el primer trabajo). Hubo escuelas importantes que entonces hacían exploración de la mamaria interna. A los 5 años hay diferencias estadísticamente significativas a favor de dos grupos de enfermas, fundamentalmente, en razón del tamaño tumoral y en razón de la afectación axilar.

No obstante, la cirugía va en retroceso, es indiscutible. En 1978, nos hacemos cargo de nuestro Servicio en la Fundación Jiménez Díaz en Madrid; y quisimos saber qué había pasado con nuestras enfermas. Le hacíamos la exploración con la técnica Margottini y publicamos en 1978 nuestros resultados. Servicio de Cirugía General, mi jefe el Dr. Cifuentes, un gran cirujano y una gran persona, hombre halstediano puro, ofertaba una cirugía más agresiva, según el riesgo potencial de la enferma; y los resultados los publicamos en 1978. Si para los tumores externos apenas había diferencia entre ampliada y clásica (los resultados eran muy parecidos); para los N positivos ya bajan del 31% al 18%. Para los tumores internos de 90% a 76% (raya en la sensibilidad, pero no llega); 25% al 4% en los N positivos, y las diferencias ya son sensibles. Para los estadios de la clasificación de la UICC de entonces, en los tumores T1-2 N0 no hay diferencia (incluso a favor de la clásica). En cuanto aparecen adenopatías, del 50% baja al 28% (raya en la sensibilidad); T3 N0 de 87% a 68%; y la suma de estadio III de entonces, de 20% a 5%, diferencias estadísticamente significativas, lo mismo que la suma de todos los N positivos.

Esto nos obliga en nuestro Servicio a seguir explorando la mamaria interna. Queríamos hacer cirugía más reducida, pero nos lo impedía la necesidad de extirpar el pectoral mayor; por eso, la historia continúa. Veronesi, el Grupo Cooperativo (se ha disuelto), vuelve a publicar sus resultados, excepto una fracción del mismo. Vero-

nesi, Milán, publica justo 5 años después en la misma revista (Cancer, enero de 1976 y 1981), y a 10 años el título es característico: "Ineficacia de la exploración". Este artículo fue el punto final de la exploración de la mamaria interna. Yo creo que la mayoría de las escuelas dejaron de hacerla en el resto del mundo y yo pienso que casi los únicos que seguíamos para entonces, éramos muy pocos. Nosotros la seguíamos haciendo, pero por supuesto queríamos hacer una cirugía más conservadora. Entonces, cuando empezamos a realizar lo que llamamos técnica propia (no es técnica propia, es una modificación del Margottini) que es simplemente respetando el pectoral mayor, extirpamos y exploramos la mamaria interna, tres ventanas sobre el pectoral mayor, resección de los tres cartílagos costales, y de ventana a ventana estudiamos la mamaria interna. Con lo cual a partir de entonces ya no necesitábamos extirpar, hacer mastectomía radical clásica, nos bastaba con la modificada. Esto en 1981 lo llevamos al Congreso Internacional de la UICC, en Seattle. A partir de 1984 nos decidimos a hacerlo desde el tratamiento conservador. Desde una segmentectomía empezamos a hacer las mismas ventanas y explorar, y extirpar la mamaria interna.

Sigue estando nuestro interés dirigido hacia las enfermas: axilas negativas con la mamaria interna afectada. Son poco frecuentes, van a dar poca diferencia estadísticamente significativa, porque requeriríamos un montón de enfermas que no tenemos; pero ése es el porcentaje.

Donegan tiene más de 2.700 exploraciones de la mamaria interna. No nos importa este grupo de enfermas, la axila ya está afectada, lo que nos preocupa es el grupo de enfermas, con la axila negativa. Si el tumor es externo un 4%, si el tumor es interno, un 13% tiene la mamaria interna afectada. De cara a ellas va dirigida esta exploración; pequeño porcentaje, insisto. Reproducíamos nuestra experiencia con nuestras enfermas en 1988 y lo publicamos entonces, por-

centajes muy parecidos 3,0% y 14,9%; en resumen, 11% con la axila negativa. Para ellas iba dirigida la exploración de la mamaria interna.

Presentamos en Seattle estos tratamientos y después los llevamos a Hamburgo; ahí se nos criticó el trabajo (con razón, pienso), porque nos dijeron que era un trabajo retrospectivo que no tenía significación. Es que no se pretendía dar ninguna significación al trabajo, simplemente exponer los resultados que teníamos. Pero sí decidimos a punto ya de dejar de explorar la mamaria interna (que también nos cansamos y dejamos de hacerla); pero en los primeros 366 tratamientos conservadores de la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, *randomizamos* entonces los tumores internos. Hicimos 42 y 40 sin exploración y con exploración de la mamaria interna. Nunca recogimos los resultados definitivos, pero sí tenemos los resultados de las exploraciones quirúrgicas. De esas 40 enfermas, 11 tenían la mamaria interna afectada. Cuatro también tenían la axila indiscutiblemente; ya estaba teóricamente diagnosticada la posible regionalización y posible generalización de la enfermedad. Pero 7 tenían la mamaria interna afectada y la axila negativa. Para ellas, fundamentalmente con T1, pequeño tumor, tratamiento conservador. Para colmo, al principio, cuando le hicimos tratamiento conservador, fue con mucho miedo. Tumores muy escogidos, T1M0, pasaron a ser T1M3.

La historia continuaba. Veronesi publica a los 15 años los resultados de su grupo. Ha cambiado la filosofía por completo, como vamos a ver por el título, cambio que revisa también el *Annals of Surgery*. Diciembre de 1986, se adelanta un mes, y publica los resultados a 15 años. Pero fíjense que el título ya lo cambia por completo, que no se habla de supervivencia (no preocupa la supervivencia), preocupa fundamentalmente el pronóstico, preocupa fundamentalmente el diagnóstico de estas enfermas, para catalogarlas en el estadio en que se encuentran y tratarlas con arreglo a la patología que tienen. Ahí

se modifica la clasificación de 1988 de la UICC, como recuerdan. La mamaria interna afectada pasaba a ser M3 en lugar de la supraclavicular, y se catalogaba como estadio IIIb, enferma de mucho mayor riesgo; que es un poco lo que veníamos diciendo desde mucho tiempo antes.

Las indicaciones que nosotros teníamos entonces, eran tumores internos con la axila fundamentalmente positiva y en ello la región mamaria interna. Pero insisto, nos cansamos de hacerla, nos comía la presión asistencial, éramos los únicos que la hacíamos y en principio dejamos de hacerlo. Cambia la historia, porque en la década del 90 aparece esta técnica, y esto vuelve a resucitar la situación de la mamaria interna, por supuesto. Operábamos cientos de enfermas con vaciamientos axilares que no tenía sentido hacerlos, porque la axila era negativa. Era lógico que se buscaran métodos menos agresivos. Se habló de grupos muy selectivos, ustedes lo recuerdan. Se habló de otras técnicas más sensibles para el tumor, sensibles sobre todo para las metástasis, pero no tanto para las adenopatías; y arranca el ganglio centinela.

En España el año pasado y hace 2 años, hubo dos conferencias consenso para el ganglio centinela. Nos reuníamos 25 hospitales para decidir un poco una pauta común de cara a la exploración y buscábamos lógicamente que esta técnica fuera rentable, tumores pequeños T1 y T2 hasta 3 cm, recogíamos por supuesto con axila negativa (si no, no tiene sentido), incluíamos el ductal in situ, porque no suponía nada. Antiguamente, hacíamos un *sampling* cuando las extensiones eran muy grandes y había que hacer mastectomía. Incluimos el ductal in situ en el protocolo, y en estos casos exploramos el ganglio centinela, de cara a estos pequeños tumores, porque los ordenadores de Milán no se han estropeado, siguen funcionando.

Veronesi publica a los 30 años la evolución de las mismas enfermas que incluyó en aquel

famoso trabajo. Curiosamente vuelve a hablar de supervivencia, no lo entiendo; no se trata de supervivencia, se trata fundamentalmente de diagnóstico, como ya había comentado él 15 años antes. Pero además, para colmo, observen que en el grupo de enfermas se incluían (lógicamente en la década del 60 en ese grupo) toda clase de tumores: T1 pequeños, 11% y 12% en los dos brazos; axilas positivas, más de la mitad en los dos brazos. De cara a estas enfermas, no va dirigida fundamentalmente, hablamos de tumores más pequeños que es donde estamos, y sobre todo enfermas que puedan tener esa axila negativa. Noguchi nos dice el año pasado, similar valor primitivo para la supervivencia; eso ya lo sabemos y él lo recalca. Lo que tiene es un importante valor de pronóstico, sobre todo en axila negativa, porque de alguna manera puede modificar y de hecho modifica, al menos en nuestro protocolo y en muchos más, los tratamientos de radioterapia y quimioterapia adyuvante, para estas enfermas.

Buscamos la clasificación, y como ustedes recuerdan, para colmo nos da la razón (hace el próximo mes un año) la nueva clasificación del American Joint Committee, en donde se establece ya la aceptación de la mamaria interna, incluso marcando ya el ganglio centinela. La parte clínica, a mi me parece bueno, pues que metástasis clínicamente aparente sobre la mamaria interna es imposible que las haya, pero lo que sí es cierto que la patológica ya incluye el ganglio centinela, con micrometástasis sin afectación de ganglios o con afectación de ganglios estadio IIb y IIIb, marcando el peor pronóstico y marcando la peor evolución que teóricamente pueden tener estas enfermas.

Vuelve a hablarse, como es lógico, de las axilas negativas, que es hacia donde va el trabajo, adonde van estas enfermas. Fíjense el trabajo de Bevilacqua, también del año pasado, en colaboración con el Instituto del Cáncer de San Pablo y el Memorial, y recogen casi 7.000 explora-

ciones de la mamaria interna, de la historia y de los porcentajes; los mismos porcentajes para las enfermas 9%, 13%, 6%, 4%, dependiendo de la localización tumoral. De cara a ellas fundamentalmente va dirigida esta exploración, que tiene todavía lagunas por supuesto, que tiene discusiones y las va a seguir teniendo, sin duda.

Dupont nos explicaba el año pasado, cómo en poca frecuencia, 1.200 pacientes, sólo 30 exploraciones y de ellas 22 teóricamente con marcaje en la mamaria interna; sólo 3 metástasis con la axila negativa. La experiencia de Oregon es la misma.

Insisto, quedan controversias, queda discusión, por supuesto que sí. La gammagrafía digital es necesaria, porque de alguna manera, en primer lugar, va a ser imprescindible para el diagnóstico, sobre todo de los ganglios que no están en el sitio habitual.

El Amsterdam Tanis presenta esta experiencia; porcentajes elevadísimos, 549 cánceres de mama recogidos también el año pasado. De los 549 cánceres, 149 casos están fuera de los niveles normales. Para esto es imprescindible la gammagrafía. No nos va a servir sólo el colorante, necesitamos la gammagrafía. De los 149 casos, en mamaria interna hay 86 casos, y cambian de diagnóstico, de estadio, el 17% de las enfermas; un porcentaje indiscutiblemente elevado. Fundamentalmente insisto, hacia ese pequeño porcentaje, pero que en algunas series es importante, va dirigida la necesidad de esa exploración.

El último de nuestros trabajos es una tesis doctoral, que dirigíamos en el Servicio, con el Servicio de Medicina Nuclear, con el Dr. Ruival, de uno de nuestros residentes. Llamamos linfo I y linfo II a otro de los temas y se discutía también en la Mesa Redonda, ¿cuándo se hace la gammagrafía?, 30 minutos antes, 18 horas antes para ver cuándo se ingresan las enfermas. La diferencia de posibilidades es muy clara. Pero fí-

jense una cosa, 74% la linfo I; la linfo II sale 18 horas el 91%. Lleven ustedes la sonda siempre al quirófano, aunque la gammagrafía sea negativa, porque cuando no ha sido posible la exploración, habrá que hacer el vaciamiento axilar. Pues cuando abran el ligamento deltopectoral y cuando exploren esa axila antes de hacer el vaciamiento, metan la sonda del *gamma probe* en el campo operatorio, porque en nuestra experiencia del 91% se pasó al 96%. Aumenta la posibilidad de la exploración llevando siempre la sonda al quirófano.

Quedan controversias, por supuesto que sí, en porcentajes distintos de afectación de la mama interna, 12% tanto en tumores internos como en tumores externos. Desde el 2000 y en el momento actual, Carcóforo desde pocas enfermas, 20 biopsias, tras cuales sólo 4 casos sin afectación axilar, pero hay 4 casos que cambian de diagnóstico y que tienen afectación axilar.

Para Italia, con Galimberti, que es de la Escuela de Oncología de Milán, lo mismo, captación positiva y tumor interno; pocas enfermas, 14 pacientes; pocas con la axila negativa, 4 casos nada más, pero para ellas fundamentalmente va dirigida esa exploración. En el Instituto de Milán, Paganelli, de medicina nuclear, matiza un poco por qué esa diferencia de frecuencia de unas series a otras, en la captación de la mama interna. Él hace un trabajo en donde vemos que en los tumores internos inyecta en forma subtumoral (debajo del tumor); el porcentaje de resultados positivos (no de metástasis, sino de captación de la mama interna) es del 65%.

A uno le cabe pensar, el tumor es superior interno, la inyección subtumoral, está a 1 cm escaso de la mama interna, es fácil que haya diseminación directa. Pero este trabajo se ve corroborado hace 5 meses por un trabajo de Shimazu, en Osaka, en el cual hace la inyección en cuatro situaciones distintas: inyección peritumoral 2%, esta es la que nosotros seguíamos antes; inyec-

ción periareolar (plexo de Haller) 4%; inyección subtumoral 38%, es un matiz que indiscutiblemente nosotros estamos agregando hoy a nuestro protocolo, a la vista de estos trabajos.

La biopsia del ganglio centinela de la mama interna, ¿es practicable y relevante?, pensamos que sí (Noguchi, 2002). ¿Practicable?, pues yo diría que es practicable y que es sencilla la exploración. Desde dos puntos de vista distintos, cuadrantectomía o tumorectomía en un tumor de otra localización distinta. Antes hacíamos tres ventanas sobre cartílagos costales; ahora no hay que hacer más que una y entre dos espacios intercostales, no hay que tocar para nada los cartílagos. Separamos el pectoral mayor, sección de los intercostales con cuidado para entrar en el campo de los vasos.

Quedan capítulos, pues hace un momento se discutía incluso en la Mesa Redonda anterior, que se veía en esta misma sala con el Dr. Chacón, el riesgo. Las micrometástasis, ¿qué importancia tienen? Yo no pienso que el ganglio centinela sea el capítulo final de la situación axilar. Sé que es una guerra en la que estamos metidos todos y tenemos que seguir estándolo; y pienso que la mama interna forma parte de esta guerra.

En una enferma, el intraoperatorio fue negativo en los ganglios de la axila. En el diferido aparecieron dos émbolos subendoteliales, con cuatro grupos de células tumorales, menos de 1 mm (puede que sea 1 mm); por supuesto una micrometástasis. Amplificada la imagen, se vieron los dos émbolos y los grupitos celulares, una micrometástasis. ¿Tiene esto o no importancia? En principio parece que no, yo no sería quién para poderlo decir. Pero esta misma enferma en uno de esos dos pequeños microganglios de la mama interna, tenía dos pequeños émbolos en dos linfáticos subendoteliales. Fue catalogada como afectación de las dos cadenas en teoría y tratada adecuadamente; ése es el problema.

Yo intenté revisar las recidivas publicadas en España, no hay ninguna, con seguimiento muy corto. Es lógico, los seguimientos son cortos; es que llevamos 2 ó 3 años sin recidivas axilares en esas enfermas. Es que antiguamente cuando no se vaciaba la axila, porque la axila era clínicamente negativa, la metástasis axilar aparecía entre 5 y 7 años, y ninguno de nosotros tiene ese tiempo de seguimiento. La única publicación que encontré en la literatura es de Chung, Pro-

vidence, Brown University, 3 recidivas axilares. Esto es algo con lo que indiscutiblemente nos vamos a encontrar en algunos años; y éste será el capítulo de examen cuando aparezcan las adenopatías, ¿qué significado van a tener? Pues habrá que soñar con que no van a tener importancia; que a las enfermas se les podrá hacer entonces el vaciamiento axilar que le hemos ahorrado unos años antes y rezar para que su evolución sea la misma. Muchas gracias.