

ARTÍCULO ORIGINAL

El valor de la radioterapia en el control de la recurrencia locorregional del cáncer de mama

Dres. Miguel Torres, Alejandro Santini

Resumen

En base al análisis retrospectivo de 250 pacientes portadoras de recurrencia locorregional de cáncer de mama se determinan sus características generales y se enfatizan los resultados obtenidos por la radioterapia así como también el rol que cumplen los indicadores pronósticos. Se culmina en la necesidad de indicar la radioterapia posoperatoria adyuvante cuando existan factores pronósticos desfavorables de recurrencias locorregionales.

Palabras clave: Neoplasmas de las mamas
Radioterapia
Recurrencia local del neoplasma

Summary

On the basis of retrospective survey of 250 patients with locoregional recurrence of mammary cancer the study undertaken determines their general characteristics, stress being laid on the results obtained by radiotherapy as well as on the role accomplished by prognostic indicators. Further emphasis is placed on the need to indicate supplementary postoperative radiotherapy in the presence of unfavorable prognostic factors of locoregional recurrences

Introducción

El cáncer de mama es conocido desde las épocas egipcias (papiro de Smith, 3000 años aC) y constituido actualmente desde el punto de vista epidemiológico en una enfermedad pandémica, sigue siendo un enigma dentro de la patología

oncológica en virtud del carácter multifactorial de su biología. De ello citaremos:

- historia natural con diversas formas de presentación y de curso evolutivo,
- importantes connotaciones neuroendócrinas al recibir estímulos específicos por organotropismo directo,
- indiscutibles repercusiones psicosomáticas por el simbolismo intrínseco de la glándula,
- tratamiento bipolar y a su vez multidisciplinario que permite más de 600 variaciones,
- mortalidad prácticamente incambiada en los últimos 60 años a pesar de los avances en el diagnóstico precoz y de las terapias locorregionales y sistémicas.

Dentro de la historia natural, la recurrencia locorregional, precoz o tardía, es una eventualidad que representa frecuentemente el signo más temprano y evidente del fracaso del tratamiento así como también el precursor de la diseminación. La radioterapia (RT) es un procedimiento terapéutico sumamente eficaz en el control de las recurrencias locorregionales tal como históricamente lo ha demostrado incrementando sustancialmente la calidad de la sobrevida^(1,2).

A través de la presente comunicación analizaremos las características generales de las recurrencias locorregionales, los resultados obtenidos con la RT y la implicancia de ciertos indicadores o factores en la sobrevida luego del tratamiento de la recurrencia.

Tal como lo aconsejan las normas básicas de la investigación clínica, el tipo de estudio que desarrollaremos se clasifica según la metodología en: observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo inferencial.

Definición, frecuencia y mecanismo de producción de las recurrencias locorregionales

De acuerdo con la mayoría de los autores, se

Consultorio de Oncología y Radioterapia (COR)
Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 6 de setiembre de 1995
Correspondencia: Dr. Miguel Torres. Soriano 1171 CP 11100 Montevideo

define a la recurrencia locorregional como la aparición de lesiones tumorales en la piel y tejido subcutáneo de la pared torácica del sitio de la mastectomía (local) o en los ganglios axilares o en todos, supraclaviculares y mamaríos internos homolaterales (regional)⁽³⁾. Si bien el sistema TNM de la clasificación de los tumores malignos de mama de 1987 de la UICC considera a las metástasis ganglionares supraclaviculares como metástasis a distancia, para este trabajo las clasificaremos como ganglios linfáticos regionales para mantener la unidad temática que estamos desarrollando.

La frecuencia es variable según las estadísticas publicadas, pero normalmente oscila entre 15% y 25% de las pacientes tratadas.

El mecanismo de producción de las recurrencias es variable ya sea si es local, pared torácica, o regional, regiones ganglionares linfáticas. Para la recurrencia local se han sugerido los siguientes mecanismos: exéresis incompleta, implante quirúrgico y diseminación retrógrada. Para la recurrencia regional el mecanismo es la invasión linfovascular ya sea por embolización, permeación y perineural⁽⁴⁾.

Material y método

Se analizaron 369 historias clínicas de pacientes portadoras de cáncer de mama que habían padecido una recurrencia locorregional. El período de revisión fue de 30 años, enero de 1955 a diciembre de 1986. La procedencia de las pacientes fue el Instituto de Oncología del Ministerio de Salud Pública, el Departamento de Oncología de la Facultad de Medicina y las Instituciones de Asistencia Médica Colectivizada donde actuamos como médico radioterapeuta. De las 369 pacientes con recurrencia se excluyeron 119 porque la recurrencia era masiva o difusa, porque coexistían con metástasis a distancia o con un segundo primario, porque habían recibido terapia previa ya sea radioterapia o quimiohormonoterapia o porque tenían un seguimiento menor de 5 años. Por lo tanto quedaron 250 pacientes que constituyen el material básico de la presente comunicación.

Todas las pacientes fueron del sexo femenino, y la edad promedio fue de 63 años, siendo las edades extremas 31 y 88 años respectivamente. 95% de las pacientes era de raza blanca. Histológicamente la totalidad de los casos corresponde a epitelomas, predominando dentro de ellos el carcinoma ductal infiltrante (80%). Sin excepción, el seguimiento luego del tratamiento inicial fue igual o mayor a 5 años. Como terapia primaria se efectuó solamente cirugía, consistiendo la misma en mastectomía radical (148 casos), mastectomía radical modificada (68 casos) y mastectomía simple (34 casos).

Las pacientes han sido tratadas prácticamente con todas las modalidades de RT externa: rayos X de contactoterapia, rayos X de kilovoltaje, electrones de megavoltaje de acelerador circular (Betatron) y rayos gamma del Co-60. Para las recurrencias en la pared torácica se irradió la misma en su totalidad utilizando campos tangenciales con RT de kilovoltaje o preferentemente Co-60 ya que se aprovechan sus ventajas físicas y biológicas. Algunas pacientes fueron tratadas con electrones acelerados de un Betatron de 17,5 mev necesitando campos múltiples dada la dimensión del campo de ese equipo. La irradiación con contactoterapia se utilizó en forma exclusiva en lesiones únicas y superficiales siendo su aplicabilidad mayor como sobreimpresión. Las dosis, en la mayoría de los casos, estuvo comprendida en alrededor de los 5.000 cGy en 5-6 semanas con sobreimpresiones de 1.000 cGy por la existencia de remanentes lesionales. Para las recurrencias en las regiones ganglionares se usaron campos rectangulares directos para el compromiso supraclavicular y mamarío interno mientras que para la axila se le adicionó un campo posterior al campo axilo supraclavicular. También las dosis estuvieron en alrededor de 5.000 cGy en 5 semanas con sobreimpresiones adicionales de 1.000-2.000 cGy utilizando fundamentalmente Co-60 y en menor frecuencia kilovoltaje. En ningún caso, ya sea para la recurrencia local o regional, se utilizó RT interna en forma de plasioterapia o intersticial.

Para evaluar los resultados, las tasas de sobrevida se determinaron por el método actuarial y la significación estadística fue analizada por el test de chi cuadrado. Se utilizó el sistema TNM de la clasificación de los tumores malignos de mama de 1987 de la UICC para estadificar las pacientes y los indicadores pronósticos son los publicados por Bedwinek y colaboradores⁽⁵⁾.

Resultados

Se analizarán sucesivamente las características generales de las recurrencias, los resultados obtenidos con la RT y la implicancia de los indicadores pronósticos en la sobrevida luego del tratamiento de la recurrencia^(6,7).

Características generales de las recurrencias locorregionales

Se estudiaron de ellas: localización, tiempo de aparición y la incidencia de metástasis a distancia luego del tratamiento de la recurrencia.

a) Localización: la distribución topográfica de las recurrencias las ubica en las siguientes regiones:

- pared torácica 138 (55%);

- regiones ganglionares 63 (25%) (supraclaviculares 33, mamaria interna 16 y axila 14);
- múltiple 49 (20%) (pared torácica y regiones ganglionares 37, más de dos regiones ganglionares 12).

La simple revisión de las cifras nos está indicando la insuficiencia del tratamiento locorregional como lo discutiremos en el momento de las conclusiones.

b) Tiempo de aparición: la rapidez de la instalación de la recurrencia locorregional está señalando en la mayoría de los casos agresividad biológica, alto potencial evolutivo y pobre pronóstico. También en el capítulo de las discusiones nos extenderemos sobre ello.

Nuestros resultados concuerdan con otras publicaciones internacionales y la distribución cronológica de la aparición de las recurrencias es la siguiente:

- 0 – 1 año: 113 (45%),
- 1 – 2 años: 85 (34%),
- 2 – 5 años: 38 (15%),
- más allá de los 5 años: 14 (6%).

En suma, 79% de las recurrencias aparecen dentro de los dos primeros años del tratamiento inicial y 21% luego de ese período primario.

c) Incidencia de metástasis a distancia luego del tratamiento de la recurrencia: habíamos señalado en la introducción que la aparición de la recurrencia significaba muy frecuentemente el fracaso terapéutico y que se acompañaba también de una elevada diseminación sistémica. Las cifras que hemos obtenido del análisis de la población estudiada indican claramente que la recurrencia se acompaña ya sea precozmente o tardíamente de la diseminación metastásica. Luego del tratamiento de la recurrencia la aparición del secundarismo neoplásico en nuestra serie fue el siguiente:

- 0 – 1 año: 140 (56%),
- 1 – 2 años: 53 (21%),
- 2 – 5 años: 32 (13%),
- más allá de los 5 años: 25 (10%).

Casi como en el momento de la aparición de las recurrencias, 77% de las metástasis aparecieron dentro de los dos primeros años de haberse tratado la recurrencia.

Resultados de la RT

Se discriminará a continuación el control local, la relación entre respuesta tumoral y dosis y la sobrevida global.

a) Control local: los criterios que usaremos para evaluar la respuesta al tratamiento radiante son: remisión completa, remisión parcial y sin remisión. La remisión completa es la desaparición de todos los signos de recurrencia palpa-

bles o visibles, la remisión parcial es la reducción mayor a 50% en el producto de los diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones medibles, sin remisión se clasifica como estabilización o progresión lesional. De las 250 pacientes que constituyen nuestra comunicación, la remisión completa se obtuvo en 143 casos, 57%; la remisión parcial en 62 pacientes, 25%; sin remisión en 45 mujeres, 18%. En suma, el porcentaje total de respondedores a la radioterapia es de 82%. La duración de la respuesta, tiempo promedio, es de 20 y 6 meses para los respondedores completos y parciales respectivamente.

b) Relación respuesta tumoral–dosis: es útil y frecuentemente necesario relacionar las remisiones obtenidas en función de las dosis utilizadas ya que se desprenden importantes conclusiones clínicas y radiobiológicas. Es fácil suponer que a mayor dosis, mayor posibilidad de control locorregional, situación que también queda demostrada en los siguientes porcentajes:

- para aquellas pacientes que recibieron alrededor de 3.500 cGy en 3 semanas y media, la remisión completa fue de 44% y las remisiones parciales, estabilizaciones y progresiones lesionales fue de 56%;
- para aquellos casos que recibieron entre 3.500 y 5.000 cGy en 3 semanas y media, la remisión completa se obtuvo en 65% y las otras respuestas en 35%;
- para aquellas mujeres donde la dosis recibida fue superior a 5.000 cGy en 5 semanas, la remisión completa fue de 79% y el resto de las respuestas fue de 21%.

c) Sobrevida global: tal como dijimos en el capítulo de material y método, en la presentación de los resultados finales la sobrevida global la determinamos por el método actuarial. El intervalo de sobrevida fue calculado desde el momento en que comenzó el tratamiento hasta que se produjo el fallecimiento o se perdió el seguimiento de la paciente. La sobrevida a los 5 y 10 años de las 250 pacientes que conformaban nuestra serie fue de 18% y 5% respectivamente, cifras que también se asemejan a la de las publicaciones internacionales.

Indicadores pronósticos

Analizamos la sobrevida en función de ciertos factores intrínsecos de las recurrencias tales como: número, localización, tamaño, intervalo libre y control local. La sobrevida actuarial divide a las pacientes que padecieron recurrencias locorregionales en dos grupos: buen y mal pronóstico.

Las pacientes que tienen mejor pronóstico son

aquellas en que la recurrencia es única, de localización en la pared torácica, de menos de 1 cm, con intervalo libre de aparición mayor de 2 años y en las que se obtuvo el control local. Inversamente, las pacientes que tienen peor pronóstico son aquellas en que la recurrencia es múltiple, de localización ganglionar, mayores de 1 cm, con intervalo libre de aparición menor de 2 años y en las que no se obtuvo el control local. Numéricamente, la supervivencia a los 5 años para esos indicadores son:

- 50% y 28% para recurrencias únicas y múltiples;
- 42% y 31% para recurrencias en la pared torácica y regiones ganglionares;
- 53% y 22% para recurrencias menores y mayores de 1 cm;
- 50% y 19% para recurrencias con intervalos libre mayor y menor de 24 meses;
- 58% y 27% para recurrencias que se controlaron y que no se controlaron.

Discusión

La frecuencia de aparición de recurrencias locorregionales oscila en alrededor de 15% a 25% luego de la mastectomía. 79% aparece en los primeros dos años luego del tratamiento inicial siendo su localización más frecuente en la pared torácica (55%).

Además 77% de las metástasis sistémicas también aparecen a los 2 años del tratamiento de la recurrencia. Pese a no comprometer por sí mismas la supervivencia de las pacientes, disminuyen la calidad de vida y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia lo que hace que la supervivencia a los 5 años posrecurrencia es sólo de 21% a 37% según las series, incluyendo la nuestra (18%).

El abandono progresivo de la RT posoperatoria adyuvante en los últimos años ha significado un incremento en el número de recurrencias locorregionales. No obstante la quimioterapia, la hormonoterapia adyuvante o ambas no han demostrado una efectividad comparable a la RT en evitar la aparición de la recurrencia. Debido a la dificultad de control del fallo local posmastectomía y a que representa un empeoramiento del pronóstico de la enferma por el riesgo de la diseminación a distancia, creemos que debe evitarse en lo posible la aparición de la recurrencia. En la inmensa mayoría de los casos la recurrencia se evita indicando la RT posoperatoria adyuvante a aquellas pacientes que presentan alto riesgo de recurrencia locorregional. Dosis de alrededor de

5.000 cGy en 5 semanas controlan más de 90% de la enfermedad clínicamente imperceptible. El control de la recurrencia una vez instalada es menor, oscilando según los autores entre 67% y 76% siendo la nuestra de 57%⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El análisis de la supervivencia relacionándola con algunos factores intrínsecos de las recurrencias nos hablan de una doble población de pacientes: de buen y mal pronóstico. Tanto en uno como en el otro grupo, la causa de muerte fueron las metástasis a distancia salvo excepciones. Discriminando el momento de aparición de las metástasis, se evidencia que en las pacientes de buen pronóstico las mismas aparecían tardíamente (más de 2 años de tratada la recurrencia), mientras que en las de mal pronóstico la diseminación aparece precozmente (menos de 2 años de tratada la recurrencia). Esto explica la diferente supervivencia de esas poblaciones de buen y mal pronóstico.

En suma, para finalizar, se debe indicar la RT posoperatoria adyuvante en todas aquellas situaciones anatómo-clínicas donde existan factores de riesgo de recurrencias locorregionales ya que en esta situación se controla la enfermedad neoplásica subclínica en más de 90% de los casos. Una vez instalada la recurrencia, la misma también debe ser tratada con RT asociada convenientemente con terapias sistémicas y establecer pronósticos en función de las características intrínsecas de las recurrencias.

Bibliografía

1. **Biete A.** Radioterapia en el cáncer de mama. Radioterapia en el tratamiento del cáncer. Monografías clínicas en oncología Nº 7. Barcelona: Doyma, 1990.
2. **Martínez A.** Radioterapia. Tratamiento del cáncer de mama. Monografías clínicas en oncología, Nº 9. Barcelona: Doyma, 1991.
3. **Zimmerman K, Montague E, Fletcher G.** Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer* 1966; 19: 67-73.
4. **Donagan W, Spratt J.** Recurrencia local y regional. *Cáncer de mama*. 2a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1982.
5. **Bedwinek J, Lee J, Fineberg B, Owieza W.** Prognosis indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 2232-5.
6. **Chu F, Fang-Jen L, Ho Kim J, Huh S, Garmetis J.** Locally recurrent carcinoma of the breast. Results of Radiation Therapy. *Cancer* 1976; 37: 2677-81.
7. **Kong-Yuan K, Montague E, Oswald W.** Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985; 56: 1269-73.
8. **Kubli F, Fournier D, Junkerman H, Bauer M, Kaufmann M.** Breast Diseases. Berlin: Springer Verlag, 1989.
9. **Patenaufau V, Salazar O, Poussin-Rosillo H.** Diagnosis in recurrent breast cancer. A 15 year experience with irradiation. *Cancer* 1984; 54: 228-34.
10. **Spratt JS.** Locally recurrent cancer after radical mastectomy. *Cancer* 1967; 20: 1051-3.