

## MESA REDONDA: RECIDIVA LOCAL EN CÁNCER DE MAMA

### ¿Qué es una recidiva local?

José Palacios

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Aproximadamente, el 10% de las pacientes con cáncer de mama que son tratadas con cirugía conservadora y radioterapia sufren una recidiva local. La aparición de recidivas locales tiene un impacto muy negativo en el pronóstico de las pacientes, con un incremento muy importante en el desarrollo de metástasis, si bien este incremento de riesgo no es homogéneo entre las distintas pacientes.

No obstante, bajo el término recidiva local tienden a incluirse 2 situaciones clinicopatológicas diferentes: la verdadera recidiva local (RL) y el desarrollo de un nuevo cáncer primario (CP). El manejo terapéutico de ambas situaciones puede ser totalmente diferente, por lo que su identificación es de gran trascendencia clínica.

La distinción entre RL y CP se ha realizado tradicionalmente atendiendo a criterios clínicos y morfológicos. Las lesiones desarrolladas en el lugar de la intervención previa, o cercanas, con características morfológicas similares han sido consideradas como RL, mientras que las localizadas a distancia, o con características histopatológicas muy diferente, han sido consideradas CP.

El análisis molecular permite un diagnóstico diferencial más preciso entre RL y CP. La técnica molecular más comúnmente usada ha sido el estudio de pérdida de heterocigosidad (LOH) de distintos genes supresores mediante el análisis de microsatélites polimórficos. Mediante esta técnica se establece si la lesión inicial y la posible recidiva comparten un patrón molecular similar (lesiones clonales, verdadera RL) o si, por el contrario, muestran alteraciones moleculares diferentes (lesiones no clonales, CP). Mediante esta metodología se ha sugerido que aproximadamente el

70% de las lesiones que aparecen tras cirugía conservadora son verdaderas RL y el restante 30% CP.

La clasificación clínica de RL o CP basada en la localización de la lesión es poco certera. Se ha observado que, si bien las lesiones distantes suelen corresponder a CP, gran parte de las lesiones molecularmente no clonales y, por tanto, correspondientes a nuevos CP se originan en la vecindad del anterior primario y, por tanto, son mal clasificadas desde un punto de vista clínico.

El intervalo de tiempo entre el tumor inicial y la segunda lesión es más corto en las RL (tiempo medio de alrededor de 5 años) que en los nuevos CP (alrededor de 9 años de media). No obstante, la RL es más temprana en carcinomas grado 3 que en los grado 1/2 (2,5 frente a 5 años de media).

Desde un punto de vista histológico, las verdaderas RL suelen ser de mayor grado histológico que su tumor inicial, si bien hay gran solapamiento entre el grado inicial y el de la recidiva, por lo que éste no es un criterio definitivo. De la misma manera, el tumor primario y la RL tienden a tener el mismo patrón de expresión de receptores hormonales y HER2.

En lo que respecta a la evolución, se ha observado que la mayor parte de pacientes con cáncer de mama que muestran metástasis tras una recidiva local son aquellas con lesiones clonales, es decir, verdaderas RL. Así, en una serie de pacientes con lesiones ipsilaterales tras cirugía conservadora, el 83% de los casos correspondía a RL y sólo el 17% ocurrió en pacientes con un nuevo CP, lo que indica el peor pronóstico de pacientes con RL.

### ¿Cómo se diagnostica una recidiva local?

Luis Apesteguía Ciriza

*Unidad de Radiología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España*

La detección de una recidiva es un episodio desagradable, que suele ser vivido por las pacientes como un tropiezo serio en el proceso de su enfermedad. Aunque en principio, la recidiva local no afecta directamente a la supervivencia inmediata, la obligación del clínico y del radiólogo es hacer el diagnóstico tan precozmente como sea posible, a fin de conseguir tratamientos menos agresivos y más eficaces, que repercutirán en el estado psicológico y en el modo de afrontar el problema por parte de las pacientes.

El diagnóstico precoz de la recidiva locorregional, como el del cáncer de mama primitivo, deberá sospecharse mediante exploración física y pruebas de imagen y se confirmará mediante biopsia percutánea o quirúrgica.

Los controles clínicos locorregionales deberán realizarse con periodicidad anual por parte de los clínicos, y también con motivo de la percepción de síntomas o signos clínicos por la paciente. Cualquier nódulo palpable deberá ser evaluado clínicamente y después, al me-

nos, con ecografía. Y esto se refiere tanto al control local (mama operada, cicatriz y mama contralateral) como al regional (axilas, huecos supraclaviculares e incluso cadenas cervicales).

En ausencia de síntomas o signos perceptibles por la paciente, el control radiológico deberá hacerse también anualmente, e incluirá:

**Mamografía** (unilateral o bilateral, según se trate de mastectomía o tratamiento conservador). Los hallazgos que nos deben hacer pensar en la posibilidad de recidiva mamaria son los mismos que buscamos en la sospecha de un tumor primitivo (nódulo, distorsión, calcificaciones, densidad asimétrica). Estudiaremos especialmente la zona de la cicatriz en tratamientos conservadores pero, por supuesto, deberemos buscar también posibles nuevos tumores en otros cuadrantes y en la mama contralateral. El análisis comparativo con los estudios previos disponibles es de gran importancia.

**Ecografía mamaria y axilar.** La realización o no de la primera dependerá de la densidad mamaria y de los hallazgos mamográficos. Exploraremos, con especial interés, la zona cicatricial, pero también el resto de regiones mamarias, especialmente las que hayan sido señaladas por el clínico en su exploración. La segunda será obligada en pacientes tratadas con linfadenectomía selectiva de ganglios centinelas, para evaluar el estado de los ganglios axilares restantes. Es interesante extender la búsqueda ecográfica hacia otras cadenas, como huecos supraclaviculares y cadenas cervicales.

La ecografía será también la técnica de elección —y a menudo, la única necesaria— en las revisiones intermedias que sean indicadas por cualquier hallazgo clínico, especialmente por autopalpación.

**Resonancia magnética (RM) en estudio dinámico con contraste.** No se considera necesaria en todos los casos ni tampoco todos los años, pero es muy recomendable en pacientes tratadas mediante cualquier tipo de reconstrucción inmediata o diferida, tanto si se realizó con prótesis de silicona como con procedimientos autólogos. Resulta muy útil para detectar recidivas localizadas detrás de las prótesis y también para caracterizar imágenes dudosas, discriminando entre recidiva y otras causas posibles. La RM es también de utilidad para visualizar las cadenas mamarias internas en estas pacientes, así como para evaluar el estado de los mecanismos de reconstrucción, sobre todo las prótesis.

Cualquier hallazgo detectado radiológicamente deberá ser clasificado y manejado de acuerdo al sistema Bi-RADS, de modo que todas las imágenes Bi-RADS 4 y 5 deberán ser sometidas a biopsia percutánea, bajo la guía más apropiada y accesible (palpación, ecografía, estereotaxia o RM). Inclusive muchas lesiones Bi-RADS 3 deberán ser puncionadas en estas pacientes, consideradas de riesgo elevado. Excepcionalmente puede ser necesario recurrir a la biopsia quirúrgica diagnóstica.

Las lesiones que más frecuentemente nos obligan a realizar un diagnóstico diferencial con la recidiva local son: cicatrices hipertróficas; calcificaciones distróficas; quistes oleosos y necrosis grasas; lesiones que pueden simular recidiva local, tanto en mamografía como en ecografía e incluso en RM (si se acompañan de fenómenos inflamatorios), por lo que en estos casos es de gran utilidad valorar la evolución de las imágenes en el tiempo, comparando los hallazgos con los de estudios anteriores y posteriores (seguimiento).

Sin embargo, muy frecuentemente será necesario recurrir a la biopsia percutánea dirigida, a fin de conseguir muestras válidas para aclarar definitivamente la naturaleza de la lesión sospechosa.

## Recidiva local. ¿Es posible un segundo tratamiento conservador?

**Julia Giménez Climent**

*Unidad de Cirugía, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España*

La recidiva local (RL) es la reaparición del cáncer de mama (CM) en la mama tratada, tanto en glándula como en piel, en el caso del tratamiento conservador (TC), o en la pared torácica incluyendo la piel en el caso de la mastectomía (M).

La recaída regional es la reaparición del tumor en las áreas ganglionares axilar, supraclavicular, infraclavicular y/o en la cadena mamaria interna.

El TC ha mostrado ser tan eficaz como la M en cuanto a la supervivencia global, como muestran 6 estudios prospectivos aleatorizados, pero con una tasa de RL mayor. El estudio de la EORTC ha publicado recientemente sus resultados con un seguimiento de 20 años<sup>1</sup>. Los factores relacionados con la RL son: la edad de la paciente; el tamaño del tumor; el

grado y tipo histológico; el componente intraductal; la invasión linfovascular; el estado de los ganglios axilares y de los receptores hormonales, y los tratamientos adyuvantes. Pero es el estado de los márgenes quirúrgicos el factor más importante y dependiente del cirujano. Por tanto es perentorio para un resultado adecuado en cirugía conservadora conseguir márgenes libres de tumor.

La verdadera RL puede distinguirse de un segundo tumor primario según parámetros como la localización, el tipo histológico, el tiempo de aparición o la pérdida de heterocigosidad. La verdadera recidiva local tiene peor pronóstico para la mayoría de las series. Por lo tanto, clasificar la recaída como verdadero o segundo tumor primario puede ser importante para el manejo de las pacientes.

Por otra parte, son factores de mal pronóstico después de la RL: el tiempo de aparición, la invasión linfovascular, los receptores de estrógenos negativos, el alto grado histológico y los márgenes próximos si se ha hecho una segunda cirugía conservadora. La presencia de 2 o más de estos factores empeora la supervivencia global<sup>2</sup>.

La M ha sido el tratamiento estándar de la RL tras TC, pero en casos seleccionados con tumores pequeños, RL tardía y con patrón de segundo primario, algunas series han publicado buenos resultados con un segundo TC. Cabe destacar que en el análisis de Panet-Raymond<sup>2</sup>, con un seguimiento de 10 años, el tipo de cirugía realizado sobre la recaída (mastectomía frente a segunda cirugía conservadora) no es un factor independiente para la supervivencia global, siempre que los márgenes sean adecuados. Por otra parte resulta muy difícil plantear un estudio aleatorizado de no inferioridad comparando prospectivamente la M con un segundo TC en la RL que pudiera proporcionar un alto nivel de evidencia.

En caso de RL tras TC con biopsia del ganglio centinela (BGC) en la cirugía del tumor inicial y sin evidencia clinicoecográfica de afectación axilar, se están publica-

do buenos resultados con una segunda BGC. Este nuevo mapa linfogammagráfico permite poner en evidencia drenajes extraaxilares que pasarían desapercibidos de otro modo<sup>3</sup>.

La recidiva axilar es rara, tanto después de la linfadenectomía como tras la BGC, y el tratamiento quirúrgico, si es posible, debe ser la linfadenectomía.

## Bibliografía

1. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:412-9.
2. Panet-Raymond V, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, McDonald RE, Watson PH. Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with 43 ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer.* 2011;117:2035-43.
3. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg.* 2007;94:1216-9.

# Papel de la reirradiación en el tratamiento de las recidivas locales del cáncer de mama

Ángel Montero Luis

*Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Un riesgo inherente al tratamiento conservador del cáncer de mama es la aparición de recaídas locales de la enfermedad, que pueden aparecer largo tiempo después del tratamiento primario. La probabilidad de recidiva local tras la realización de un tratamiento conservador varía entre el 8,8 y el 14% a 20 años. La recidiva local puede presentarse tanto como un tumor infiltrante, en el 80% de los casos, como intraductal no infiltrante, en el 20% restante. Aproximadamente, 3 de cada 4 recidivas locales están limitadas a la mama, un 5-15% se diagnostica con afectación ganglionar locoregional y en otro 5-15% hay metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

La aparición de una recidiva local se asocia con un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global y con un mayor riesgo de diseminación a distancia. El riesgo relativo de muerte por cáncer de mama se incrementa entre 3 y 5 veces en las pacientes que sufren una recidiva local. La supervivencia global a 5 años tras la recidiva local del cáncer de mama varía del 52 al 84% según las distintas series publicadas.

La mayoría de recidivas locales (60-100%) se desarrollan en el mismo cuadrante que el tumor primitivo. Las opciones de tratamiento tras la recaída local en el cáncer de mama son limitadas. La quimioterapia no ha conseguido demostrar eficacia en esta situación, posiblemente debido a la deficiente perfusión y difusión de los fármacos en una

mama irradiada previamente por causa de los fenómenos de fibrosis radioinducidos. La mastectomía, seguida o no de una reconstrucción mamaria, ha sido tradicionalmente la modalidad terapéutica de elección en estas pacientes, consiguiendo tasas de control local de entre el 70-97%. Los buenos resultados estéticos obtenidos tras el tratamiento conservador, unidos a la creciente importancia que la imagen corporal tiene para las mujeres en términos físicos, sociales, psicológicos y sexuales, han hecho que cada vez más las pacientes demanden la posibilidad de un segundo tratamiento conservador tras la recidiva local de un cáncer de mama. Desgraciadamente, no todos los casos de recidiva local serán candidatos a un segundo tratamiento conservador. Un 6-7% de las pacientes que se presentan con una recidiva local de su cáncer de mama lo hace con tumores con una amplia y difusa extensión o con características de tumor inflamatorio, que hacen inviable la opción de conservar la mama. Actualmente, el 75% de las pacientes cuya recidiva local ha sido tratada con un segundo tratamiento conservador incluyendo tumorectomía y reirradiación ha evitado la mastectomía sin precisar nuevos tratamientos. Esta opción terapéutica parece pues razonable en casos seleccionados de pacientes que deseen evitar una mastectomía tras una recaída local.

Por otro lado, en pacientes que fueron sometidas de inicio a una mastectomía con intención curativa, la fre-

cuencia de aparición de recidivas locorregionales (pared costal y/o áreas ganglionares) oscila entre el 10 y el 20%, y asciende hasta el 45-50% en los tumores localmente avanzados al diagnóstico. La mayoría de éstas suelen aparecer antes de transcurridos 2 años de la mastectomía, siendo la localización más usual la pared costal (60%). Pese a no comprometer por sí mismas la supervivencia de la paciente, disminuyen la calidad de vida y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia. Debido a ello, la supervivencia a los 5 años posrecidiva disminuye hasta el 21-37%. Hasta un 60% de las pacientes que sufren de recidiva local en la pared torácica tras una mastectomía presenta, cuando consultan, ulceración, sangrado o dolor y tan sólo un 50% de ellas podrá ser rescatado con una segunda cirugía. En las pacientes que no son candidatas a cirugía con intención

curativa, la reirradiación de la pared torácica parece la única alternativa posible.

### Bibliografía recomendada

- Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2466-73.
- Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? *Ann Oncol.* 2007;18:468-72.
- Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:477-84.

## Tratamiento sistémico de las recaídas locales

**Montserrat Muñoz Mateu**

*Servicio de Oncología, Hospital Clínic, Barcelona, España*

Hay pocos datos sobre el beneficio que aporta el tratamiento sistémico al indiscutible tratamiento local de las recidivas locorregionales. Es lógico que desde siempre se haya realizado un mayor esfuerzo en la indicación y extensión de la cirugía y/o radioterapia de rescate frente al tratamiento sistémico. Sin embargo, en la actualidad, existen tantos datos sobre el beneficio de los diferentes tratamientos sistémicos en adyuvancia, neoadyuvancia y en enfermedad metastásica, que es casi impensable plantear un tratamiento radical de una recidiva sin hablar de tratamiento sistémico<sup>1</sup>. Sabemos además que ese tratamiento estará condicionado al subtipo molecular de carcinoma y por supuesto a resistencia a anteriores tratamientos.

En el tratamiento de la recidiva local no está indicado realizar únicamente tratamiento sistémico, ya que la probabilidad de progresión a corto plazo es importante<sup>2</sup>. Sin embargo, su papel sí puede ser decisivo en el tratamiento radical de la recidiva.

Algunas series retrospectivas publicadas no observan beneficio en la administración de tratamiento sistémico. Sin embargo, es evidente que existe un alto riesgo de desviación, ya que a menudo son las pacientes con recidivas con características de mayor agresividad las que recibirán tratamientos más completos.

Existen al menos 4 estudios aleatorizados que evaluaron el beneficio del tratamiento sistémico junto al tratamiento quirúrgico y/o radioterápico de las recidivas locales. Un estudio se focaliza en la recidiva ganglionar supraclavicular y otros 2 usan fármacos descartados actualmente en el tratamiento del cáncer de mama, la actinomicina D y el interferón alpha. Sin embargo, el cuarto estudio, del Grupo Suizo de Investigación Clínica en Cáncer<sup>3</sup>, aleatorizó a 167 pacientes con receptores de estrógeno positivos o no de-

terminados a recibir tamoxifeno frente a no tratamiento, consiguiendo una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) pero sin aumento de la supervivencia global (SG).

En la actualidad hay varios estudios aleatorizados en marcha del grupo americano IBCSG-NSABP y de grupos de investigadores alemanes y franceses que sin duda aportarán una interesante información sobre la indicación del tratamiento sistémico en el manejo global de la recidiva local. Hasta entonces las recomendaciones son claras en cuanto a la indicación de administrar hormonoterapia en pacientes con tumores hormonossensibles. Ante la ausencia de datos obtenidos en estudios aleatorizados, la decisión de realizar tratamiento con quimioterapia y terapias biológicas debe basarse en la valoración de las características y el pronóstico de las pacientes, y debe ser discutido con la paciente.

### Bibliografía

1. Solin LJ, Harris EER, Weinstein SP, DeMiquelle A, Tchou J. Local-regional recurrence after breast-conservation treatment or mastectomy. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Editores. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia; 2010.
2. Stotter A, Kroll S, Mc Neese M, et al. Salvage treatment for locoregional recurrence following breast -conserving therapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1991;17:231-6.
3. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. On behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* 2003;14:1215-21.