

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento a medida en paciente con recurrencia tardía locorregional

Hospital Alemán

Unidad de Mastología

Agustín Boixart¹, Luciano Cermignani², Tomás Ramilo³, Gonzalo Gomez Abuin⁴, Alfredo Camargo⁵, Federico Luis Bianchi⁶, Carlos Bas⁷, Roberto Eduardo Castaño⁸.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por recurrencia tardía del cáncer de mama (CM) a la enfermedad que aparece nuevamente después de más de 5, 10 o incluso más de 20 años. En mujeres con tumores con receptor de estrógeno (RE) positivo y HER2 negativo, al menos la mitad de las recurrencias ocurren luego de 5 años después del diagnóstico primario.¹

Las recurrencias posteriores a mastectomía pueden comprometer la pared torácica, la piel o los ganglios linfáticos regionales. Las recurrencias invasivas pueden ser localizadas o difusas e involucrar la piel, los tejidos subcutáneos, la musculatura torácica o el tejido blando extraganglionar.

Las recurrencias en los ganglios mamarios interno e infraclavicular son poco frecuentes, alrededor del 1,5%, mas allá de que estos ganglios son el segundo sitio de drenaje linfático en el CM.²

Los tratamientos extendidos y más efectivos contra el CM han aumentado la prevalencia de sobrevivientes a largo plazo y con ello un retraso en el tiempo de recaída, mucho más marcado en los tumores de tipo luminal.

En este reporte de caso nos abocamos a este tipo de pacientes, cómo es su diagnóstico y cuáles fueron sus tratamientos.

1 Fellow Ginecología Oncológica y Mastología, Htal. Alemán.

2 Médico Oncólogo, Servicio Oncología Htal. Alemán.

3 Médico Ginecooncólogo y Mastólogo, Servicio Ginecología Htal. Alemán.

4 Médico Oncólogo, Servicio Oncología Htal. Alemán.

5 Jefe Servicio Mastología, Htal. Alemán.

6 Jefe Servicio Ginecología, Htal. Alemán.

7 Jefe Servicio Oncología, Htal. Alemán.

8 Jefe Departamento Quirúrgico, Htal. Alemán.

Objetivo

Reportar mediante un caso clínico el manejo individualizado de una paciente con antecedente de CM y recurrencia tardía locorregional.

Palabras Clave

Cáncer de mama. Recurrencia tardía locorregional. Tratamiento a medida.

CASO CLÍNICO

Concurre a consultorio en agosto 2021 paciente de 68 años, quien refiere dolor costal derecho leve y progresivo durante los últimos 4 meses. Último control mamario en 2019 normal.

Presenta como antecedentes carcinoma invasor tipo NOS de mama derecha en 2003, por el cual se realizó mastectomía derecha + linfadenectomía axilar. Constatándose en resultado de anatomía patológica un tamaño tumoral de 4,5 cm y 3/17 ganglios positivos. RE: 30% RP: 40% Her2neu: Negativo (pT2 pN1 M0).

Sin evidencia de enfermedad a distancia en estudios de extensión.

Realizó 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con Doxorrubicina + Ciclofosfamida. Luego Tamoxifeno durante 3 años y continuando con Anastrozol durante 5 años más. Al momento de la consulta llevaba 18 años y 3 meses de período libre de enfermedad.

Examen físico: Se palpa lesión de tejidos blandos de aproximadamente 5 cm en lecho de mastectomía.

Se solicita estudios por imagen:

- *TAC Agosto 2021:* Se identifica lesión de partes blandas de 52 mm en la parrilla costal a nivel paraesternal derecho (entre la 3ª y 4ª costilla) que se dispone de forma retro costal, sin compromiso óseo visible, proyectándose a nivel retropectoral.

- *RMN Agosto 2021:* Se destaca imagen expansiva infiltrativa en proyección paraesternal derecha involucrando el sector anterior del arco costal 3º y 4º con compromiso pectoral, siendo irregular la pleura parietal subyacente.

- *PET-TC Agosto 2021*: Huella quirúrgicas axilo-mamarias derechas acorde al antecedente, observándose a nivel de la lodge, comprometiéndose la parte torácica anterior, la presencia de tejido con densidad de partes blandas hipermetabólico (SUVmax: 12.1), de límites imprecisos, no obstante mide aproximadamente 45 mm de diámetro en su eje transversal. Además, se reconoce pequeña adenopatía hipercaptante (SUVmax: 3.1) localizada en la cadena mamaria interna derecha, la cual mide aproximadamente 5 x 6 mm de diámetro.

Se solicita biopsia de dicha lesión que informa infiltración por carcinoma vinculable a su antecedente oncológico mamario; R.E: 90%, R.P: 20% y Her2 negativo.

Se evalúa caso en ateneo multidisciplinario, se interpreta como recurrencia tardía, se plantea la siguiente conducta:

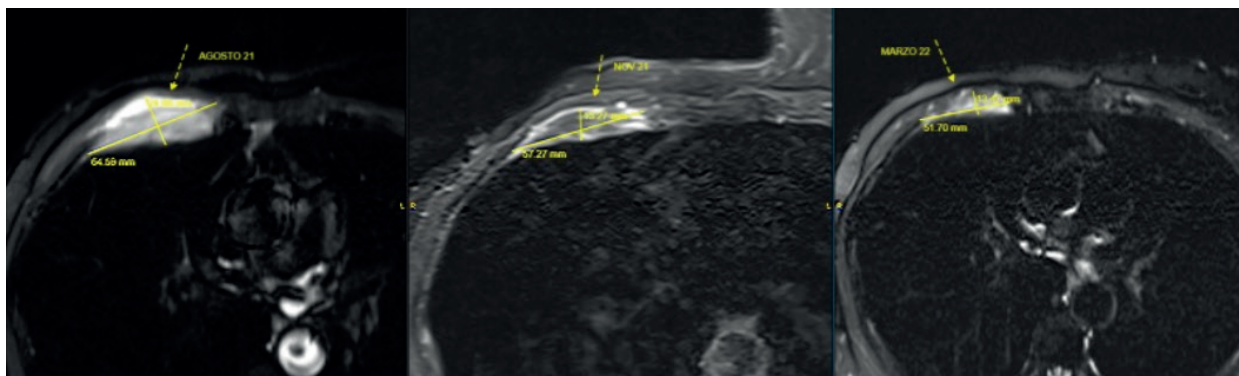
- Iniciar tratamiento sistémico con Ribociclib + Letrozol.
- Eventual resección/radioterapia de lesión según respuesta.

En septiembre 2021 inicia Ribociclib + Letrozol, refiriendo mejoría del dolor posterior al primer ciclo y constatándose al examen físico una franca disminución de la lesión con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Posterior al séptimo ciclo de Ribociclib + Letrozol se solicita nueva valoración imagenológica.

- *PET TC Marzo 2022*: Franca reducción de tamaño y actividad metabólica a nivel de la lesión sólida hipercaptante bajo control, localizada a nivel de la pared torácica anterior derecha, la cual muestra mínima avidéz difusa por FDG con un SUVmax de 1.3, sin objetivarse foco hipercaptante dominante. Ya no se advierte la adenopatía hipercaptante descrita en el estudio previo, que se localizaba en la cadena mamaria interna derecha.

- *RNM Marzo 2022*: Se efectuó examen comparativo con RM previa de tórax del 16/08/21 y RM previa de mama del 25/11/21, observándose disminución en el tamaño de la lesión infiltrativa en región paraesternal derecha, en el espacio intercostal entre el 3° y 4° arco costal anterior. Actualmente no se observan signos infiltrativos del músculo pectoral, y presenta escaso realce periférico. Dicha lesión medía aproximadamente 65 x 23 mm en agosto del 2021, y 57 x 15 mm en noviembre del 2021. Actualmente mide 51 x 13 mm. No se advierten adenomegalias. No hay evidencias de efusión pleural o pericárdica.



Se considera respuesta parcial al tratamiento instaurado. Se plantea pasos a seguir en nuevo ateneo multidisciplinario, se decide conducta quirúrgica y posterior radioterapia.

- En mayo 2022 se realiza resección de tumor en pared torácica, durante acto quirúrgico se constata tumor entre 3° y 4° costilla a nivel de cadena ganglionar mamaria interna. Se realiza resección de 3° y 4° costilla. Se realiza congelación de tejido blando que informa negativo para células atípicas.

Anatomía patológica:

- Región costal (Hueso 3° y 4°), resección: Infiltración por carcinoma vinculable a su antecedente oncológico mamario conocido. Plano óseo sin alteraciones neoplásicas. RE:90%, RP: Negativo, Her2neu: Negativo.
- Tejidos blandos; biopsia: Tejido fibroconectivo libre de compromiso neoplásico.

Durante el mes de julio 2022 realiza 3DCRT Pared torácica derecha 5000 cGy (DD 200 cGy).

Al finalizar el tratamiento se reinicia Ribociclib + Letrozol.

DISCUSIÓN

Después del tratamiento del CM, alrededor del 20% de ellos recurren. La posibilidad de que un tumor con RE Positivos recurra entre 5 y 20 años después del diagnóstico oscila entre el 10% y más del 41%.⁴

Mientras que entre el 6 y el 10% de los tumores de mama se diagnostican cuando la enfermedad ya es metastásica (estadio IV), entre el 90 y el 94% de los CM metastásicos representan una recurrencia

locorregional o a distancia de un CM anterior en etapa temprana. Las tasas de sobrevida global (SG) a cinco años de los pacientes en estadio IV son aproximadamente de 20-25%, con una mediana de SG de aproximadamente tres años.⁵

En un estudio Danés publicado recientemente, en el cual se incluyeron más de 36.000 pacientes con diagnóstico de CM que llevaban por lo menos 10 años de sobrevida libre de enfermedad y realizaron un seguimiento durante por lo menos 10 años más. Llegaron a la conclusión de que el tamaño tumoral inicial mayor de 20 mm, ganglios linfáticos positivos y RE Positivos se asociaron con una mayor riesgo de recurrencia tardía. Concluyeron que los pacientes con recurrencia tardía tenían un pronóstico más favorable que los pacientes con recurrencia temprana. La localización de la enfermedad recurrente fue el principal factor pronóstico de muerte por cáncer de mama.³ Pero la biología del tumor parece tener el mayor efecto, y la investigación está buscando activamente formas de observar la expresión génica y el número de copias para predecir riesgo.

Ante la detección de una recaída a nivel de la cadena mamaria interna es fundamental solicitar estudios de extensión ya que alrededor del 65% van acompañados de metástasis en otros sitios.²

En cuanto al tratamiento inicial instaurado por tratarse de un tumor de tipo luminal con recaída locorregional no resecable de inicio se decidió por un inhibidor de CDK 4/6 + inhibidor de aromatasa. Basándonos en el estudio Monaleesa-2, el cual mostró un aumento de la sobrevida global estadísticamente significativo, se indicó Ribociclib + Letrozol.

La estrategia de rescate locorregional en pacientes con mastectomía + linfadenectomía se guía por la extensión de la recurrencia y la radioterapia previa. En general, el objetivo es intentar la extirpación de toda la enfermedad macroscópica, entendiendo que los márgenes microscópicamente negativos no son aplicables posteriormente en la pared torácica o para la resección de recurrencias ganglionares. La radioterapia posoperatoria debe administrarse en todos los sitios locorregionales no irradiados anteriormente, y se debe considerar la posibilidad de volver a irradiar los sitios irradiados caso por caso.

La práctica actual favorece la terapia sistémica neoadyuvante seguida de consolidación con radiación en el punto de máxima respuesta. Estos enfoques han limitado el papel de la intervención quirúrgica, pero la resección se puede considerar caso por caso.

CONCLUSIÓN

Tanto el manejo multidisciplinario como el desarrollo de nuevas terapéuticas farmacológicas para el CM localmente avanzado nos permiten abordar el mismo de forma individualizada. Primero seleccionando a la paciente y luego proponiendo un orden de tratamientos, incluso ir modificando los mismos acorde a respuesta. Tener más herramientas de tratamiento nos obliga a conocer en profundidad sus efectos y beneficios, en quiénes son aptas, en quiénes no y cómo asociarlas.

El CM podría reaparecer varios años posteriores al diagnóstico y tratamiento inicial. Esto remarca la importancia del seguimiento continuo de estas pacientes a lo largo de su vida.

REFERENCIAS

1. Dowling RJO, Kalinsky K, Hayes DF, et al. Toronto workshop on late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: part 1: late recurrence: current understanding, clinical considerations. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(4): pkz050. doi:10.1093/jncics/pkz050. ◀
2. Chen, L., Gu, Y., Leaw, S. et al. Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer. *BMC Cancer* 10, 479 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-479>. ◀ ◀
3. Rikke Nørgaard Pedersen, MD, Buket Öztürk Esen, MSc, Lene Mellekjær, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 114, Issue 3, March 2022, Pages 391–399, <https://doi.org/10.1093/jnci/djab202>. ◀
4. Vincent M. Asiago, Leiddy Z. Alvarado, G.A. Narasimhamurthy Shanaiah, Nagana Gowda, Kwadwo Owusu-Sarfo, Robert A. Ballas, et al. Early Detection of Recurrent Breast Cancer Using Metabolite Profiling, 70, *American Association for Cancer Research* (2020), pp. 8309-8317. ◀
5. F. Cardoso, D. Spence, S. Mertz, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015) *Breast*, 39 (2018), pp. 131-138. ◀

DEBATE

Dr. Berman: Te felicito por la presentación del caso. Tengo dos preguntas concretas. La primera: ¿Tuvieron que hacer alguna reconstrucción de pared torácica, si es así, cómo la hicieron? y la segunda pregunta tiene que ver con la revisión bibliográfica que seguramente tuviste que hacer para la presentación de este caso ¿Encontraste algún dato que pueda diferenciar lo que es una recaída tardía de un segundo primario y si eso tiene un impacto en la evolución de una u otra situación?

Dr. Boixart: Perdón, sé que no se podían utilizar fotos, pero a raíz de lo que preguntó el doctor, solamente para mostrar lo que decía, esas son las fotos de la cirugía, la primera es la imagen en la cual se localizaba la tercera y la cuarta vértebra, se resecó. Eso se hizo en la cirugía junto con cirugía torácica, lo que se colocó fue una malla y después se cerró. La resección fue bastante pequeña, no requirió mayor complejidad. En cuanto a la segunda pregunta, hicimos una revisión bibliográfica. La mayoría son estudios retrospectivos sesgados por la selección de pacientes, obviamente, y así suponemos que tiene que ser, que cada paciente tiene que estar seleccionada adecuadamente para realizar estos tratamientos. Está muy comprobado que la quimioterapia del tratamiento sistémico neoadyuvante, por así decirlo, hoy en día, más la radioterapia en pacientes que no fueron irradiadas, funciona muy bien. En cuanto a la sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico, hay algunas series de reporte de caso en las cuales hacen tratamiento sistémico durante por lo menos 4 a 8 meses, después hacen la cirugía más la radioterapia y muestran un beneficio similar y en algunos casos mayor. Pero no son estudios claramente prospectivos ni bien realizados como para decir que se puedan comparar o que sean estadísticamente significativos. Me habías preguntado algo más en cuanto a si el tumor era primario o era una recaída. Está bien, eso hablan mucho en los casos por el tiempo transcurrido, pero dada la estirpe tumoral y la localización,

en ese momento no realizó radioterapia, era un N1 con tres ganglios positivos, el tumor medía 4,5 cm, podría haber realizado radioterapia como no. Sumando todas esas características se tomó como una metástasis, como una recaída locorregional.

Dr. Cassab: ¿Por qué no se consideró de entrada la neoadyuvancia?

Dr. Boixart: En esta paciente se realizó una especie de neoadyuvancia, hizo MONALEESA-2. En realidad lo que hizo fue ribociclib + letrozol.

Dr. Cassab: ¿No hizo la mastectomía y después la quimioterapia?

Dr. Boixart: La paciente ya estaba mastectomizada con linfadenectomía, eso fue en el 2003, pasaron 18 años y 3 meses y tuvo esa recaída a nivel ganglionar y ahí hizo ribociclib + letrozol.

Dr. Cassab: Lo que yo pregunté es ¿Por qué en el 2003 no se empezó con neoadyuvancia?

Dr. Boixart: No la tratamos nosotros en ese momento.

Dr. Cassab: De inicio era un tumor localmente avanzado, tenía tres ganglios positivos...

Dr. Boixart: Era luminal A igualmente. Supongo que habrá sido por eso y porque era el 2003. Fue en otro lugar, no en nuestra Institución.

Dr. Cassab: La elección del tratamiento posterior. ¿Cómo fue la decisión de los oncólogos de entrar en el MONALEESA-2 o entrar en el PALOMA-2, por qué ribociclib y por qué no otro agente quimioterápico?

Dr. Boixart: Al momento que se discutió la paciente en el ateneo, los tres trabajos venían mostrando ciertos beneficios, pero el único que venía mostrando una tendencia a sobrevida global estadísticamente significativa era el que utilizaba ribociclib.

Dr. Cassab: ¿Tuvieron efectos colaterales durante el tratamiento, hubo que suspenderlo por neutropenias?

Dr. Boixart: Hubo una leve neutropenia. En una sola de las aplicaciones se requirió una disminución de la dosis de la medicación, pero fue bien tolerada.