

TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CÁNCER DE MAMA

**Mc
Graw
Hill**

Gerardo Hernández Muñoz
Edgardo T. L. Bernardello
José Aristodemo Pinotti
Alfredo Carlos S. D. Barros

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD AXILAR EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA

Dr. José López Torrecilla
Dr. Carlos A. Fuster Diana
Dr. Carlos Vázquez Albaladejo

El primer tratamiento con radioterapia en cáncer de mama tuvo lugar el 29 de enero de 1896 en Chicago, según publicó Grubbé (1). Desde entonces los avances en el equipamiento y en las técnicas de irradiación han permitido adecuar la dosis de irradiación al volumen que se desea tratar, preservando al máximo órganos como el pulmón y el corazón, que pueden sufrir procesos fibróticos a consecuencia de ellas, lo que puede condicionar el resultado final.

El metaanálisis realizado sobre el beneficio de la irradiación posoperatoria en pacientes con cáncer de mama ha mostrado una reducción del riesgo de muertes por cáncer, pero este beneficio ha quedado enmascarado al aumentar la mortalidad cardiovascular por el uso de técnicas de irradiación inadecuadas o antiguas.

Dos estudios aleatorios, procedentes de Dinamarca (2) y Vancouver (3), han dado a finales de los años noventa un impulso al uso de la irradiación posoperatoria en las pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos tras cirugía radical. Este hecho se produce tras haber logrado demostrar un aumento del control locorregional y de la supervivencia, estadísticamente significativos. Ambos estudios sugieren que hay un subgrupo de pacientes con ganglios positivos, en quienes la radioterapia puede prevenir la diseminación metastásica desde la enfermedad residual locorregional, lo que aumentaría la supervivencia.

Esta mejora de la supervivencia, junto con el riesgo comprobado de complicaciones inducidas por la irradiación, han contribuido a promover técnicas de irradiación más

cuidadosas donde la inmovilización, la simulación con imágenes de tomografía computarizada (TC) y la utilización de filtros compensadores para homogeneizar la dosis de irradiación en la glándula mamaria han sido incorporadas como uso rutinario en muchos de los servicios de oncología radioterápica.

Según el American College of Surgeons y el American College of Radiology, la incidencia de ganglios positivos en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama estadio I o II es de aproximadamente 25%, de las que 66% tiene 1 a 3 ganglios positivos.

La importancia de la axila en el estudio y tratamiento del cáncer de mama comenzó a mediados del siglo XIX cuando Halsted describió el vaciamiento axilar como parte del tratamiento radical del cáncer de mama. Desde entonces el número de ganglios aislados en el vaciamiento axilar ha sido la etiqueta que define la calidad del vaciamiento, de tal manera que Fisher (4) ha relacionado la incidencia de recidivas axilares con el número de ganglios aislados.

En la actualidad la mayoría de los autores no son partidarios de una irradiación posoperatoria rutinaria de la axila, debido al bajo índice de recidivas axilares que tienen lugar cuando se realiza un vaciamiento axilar adecuado; sin embargo, es importante conocer que con sólo radioterapia es también posible controlar la enfermedad microscópica axilar. Enseguida se tratará específicamente sobre las indicaciones de la irradiación axilar o supraclavicular.

ANATOMÍA GANGLIONAR DE LA AXILA Y LA REGIÓN SUPRACLAVICULAR

Los ganglios axilares se distribuyen en seis grupos: de la mamaria externa, escapulares, centrales, interpectores, de la vena axilar y subclaviculares. Los ganglios de la mamaria externa están localizados debajo del borde lateral del pectoral mayor, siguiendo el curso de la arteria torácica lateral en la pared costal, desde la 6a. a la 2a. costilla. Los ganglios escapulares están ligados a los vasos subescapulares y sus ramas toraco-dorsales. En el centro de la axila están los ganglios centrales. Los ganglios interpectores se sitúan entre el músculo pectoral mayor y menor, a lo largo de las ramas pectorales de los vasos toraco-acromiales. Los ganglios de la vena axilar se localizan a lo largo de la vena axilar, desde el tendón del dorsal ancho hasta el origen de la vena toraco-acromial. Por último, los ganglios subclaviculares siguen el trayecto de la vena axilar cuando ésta desaparece debajo del tendón del músculo subclavius; están situados debajo de la piel a una profundidad de 1 a 1,5 cm por debajo del tercio medio de la clavícula.

Los ganglios de la región supraclavicular son los colectores de los linfáticos de la mama, de la pared costal, de la musculatura pectoral y de la mamaria interna. Se localizan debajo de la inserción del músculo esternocleidomastoideo en la clavícula.

Desde el punto de vista quirúrgico, los ganglios axilares se distribuyen en tres niveles. El nivel I lo constituyen los ganglios situados lateralmente al músculo pectoral menor; el nivel II, los situados debajo del pectoral menor, y el nivel III los situados medialmente al borde del pectoral menor.

INCIDENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR

La invasión de ganglios axilares está ligada al estadio tumoral, de tal manera que en la serie de Sacre (5) en los T1 la tasa de afectación ganglionar fue de 34% y en los T2, de

54%. Para Ptaszynski (6) la tasa de afectación ganglionar es más baja y no encuentra diferencias por debajo de 5 cm, siendo la incidencia de 19%. La media de las series analizadas por Recht (7) fue para los tumores menores de 6 mm, de 9,9% y para los tumores entre 6 mm y 10 mm, de 17,4%. En las series que sólo contemplaban el tamaño de 1 cm o menor, la incidencia de ganglios positivos fue de 13,5%.

Otro factor ha sido la presencia de neovascularización extensa tumoral. Así, Horak (8) ha observado que cuando el número de vasos por mm^2 es el mismo que en el tejido normal de la mama (99 vasos/ mm^2), el riesgo de invasión linfática es de 4%; sin embargo, cuando el número de vasos está entre 100-140, el riesgo alcanza 43%, y cuando el número asciende a más de 140, el porcentaje de ganglios positivos aumenta a 79%.

NIVELES AXILARES

En la axila, como se mencionó, los ganglios se consideran distribuidos en tres niveles. Normalmente la progresión de la invasión ganglionar a través de estos tres niveles suele ser reglada, hecho que pudo comprobarse en la serie de Milán (9). En las pacientes con invasión ganglionar, en 96% de ellas el primer nivel estaba afectado (519/539), y ocurría afectación de sólo el primer nivel en 58% (314/539). Los ganglios del nivel II pueden estar afectados sin estarlo los del nivel I, pero las probabilidades son muy bajas; en la serie de Milán, 1% (6/539). En cuanto a la afectación exclusiva del nivel III, en la revisión llevada a cabo por Recht (7) en la mayoría de las series siempre fue menor de 5%.

El riesgo de afectación de los niveles superiores aumenta cuando están afectados los inferiores, de tal manera que en la serie de Boova (10) cuando el nivel I estuvo afectado, el nivel II fue positivo en 41% de los casos y el nivel III, en 21%. Cuando el nivel II fue positivo, el nivel III también lo fue en 31%.

Se puede decir que la invasión de los ganglios linfáticos más altos tiene relación con la carga tumoral axilar, de tal manera que la invasión de los ganglios del nivel III aumenta, al incrementarse el número de ganglios afectos. Así, en la serie de Gaglia (11), cuando el número de ganglios positivos fue de 1 a 3, sólo 9% presentó invasión del tercer nivel, mientras que si el número de ganglios positivos fue de 4 o más, el porcentaje aumentó a 47%.

La invasión ganglionar tiene relación con el tamaño del tumor, pero también el tamaño influye en el riesgo de invasión de los ganglios más altos. En la serie de Berg (12), cuando el tumor midió menos de 2 cm, la incidencia de ganglios positivos fue de 45% y la afectación del nivel III ocurrió en 14% (4/29), mientras que cuando el tumor estuvo entre 2 y 3,9 cm, la invasión ganglionar aumentó a 58% y la invasión del nivel III fue de 36% (42/118).

CALIDAD DEL VACIAMIENTO AXILAR

La calidad de la cirugía axilar depende del número de ganglios aislados en el vaciamiento. Para la mayoría de los autores –Rose (13), Axelsson (14), Kiricuta (15), Siegel (16)–, la incidencia de ganglios positivos suele ser igual cuando en el vaciamiento se aíslan entre 9-10 ganglios, que cuando fue mayor de 10. Por tanto, 9 o 10 ganglios parecen ser el

número mínimo de ganglios que debe admitirse para considerar que el vaciamiento axilar es adecuado, tanto desde el punto de vista del estadiaje como del tratamiento, ya que es frecuente que a pesar de haberse hecho una disección axilar completa, se pueda encontrar tejido ganglionar residual. Así, el estudio llevado a cabo por Reynolds (17), en el que un segundo cirujano realizó una disección axilar en 100 pacientes operadas consecutivamente, en 38% de ellas encontró ganglios linfáticos; sin embargo, en sólo dos encontró ganglios afectados por tumor y, además, en ninguna paciente el segundo vaciamiento cambió el estadiaje patológico previo. Por consiguiente, no parece necesario realizar una disección axilar radical para establecer la presencia de ganglios axilares afectados.

Para otros autores, como Fodor (18) y Vicini (19), el número de ganglios axilares que marca la frontera entre un vaciamiento axilar adecuado o inadecuado lo sitúan en 5, de tal manera que en la serie de Fodor (18), cuando se aislaron más de 5 ganglios en el vaciamiento, los fracasos axilares fueron de 1,2%; sin embargo, cuando se aislaron 5 o menos ganglios, la tasa subió a 4,3% ($p = 0,0142$), que se incrementó a 8,3% cuando en este último grupo se aislaron también ganglios positivos, aconsejando por tanto la irradiación axilar en este último grupo. En la serie de Vicini (19), los fracasos axilares fueron de 0,3% a los 5 años cuando se aislaron más de 5 ganglios, y de 8% cuando se aislaron 5 o menos ganglios ($p = 0,0013$).

FRACASOS AXILARES

Incidencia de fracasos axilares sin tratamiento quirúrgico

Aunque no todas las pacientes con fracasos axilares desarrollaran sintomatología, la política de vigilancia ganglionar para el tratamiento de la axila no parece ser adecuada, ya que, como observó Graversen (20) en su serie, la incidencia de recidivas axilares en pacientes sin ganglios palpables en el momento de la cirugía y sin vaciamiento axilar fue de 19%, cifra parecida a 21% (239/1.137) que también encontró Gateley (21) en su serie. Este alto porcentaje de recidivas ganglionares contrasta con un porcentaje de 3% (18/544) que tuvo el mismo autor cuando las pacientes fueron tratadas inicialmente con cirugía axilar.

Incidencia de fracasos axilares después de tratamiento

Cirugía: El tiempo medio de aparición de fracasos axilares aislados tras vaciamiento axilar, en la serie de Recht (22), fue de 22,5 meses, con un rango de 5 a 111 meses. La incidencia de fracasos axilares cuando se hizo una disección completa, existiese o no afectación linfática, osciló entre 0% y 3%. En la serie de Siegel (16) la tasa de fracasos axilares fue de 0,7% (2/259). Sin embargo, la incidencia de fracasos axilares aumenta cuando el vaciamiento axilar es inadecuado. Así, en el análisis realizado por Benson (23), la tasa de recidivas axilares en el grupo de pacientes en las que sólo se realiza un muestreo ganglionar fue de 12% cuando los ganglios fueron positivos y de 8% cuando fueron negativos. Cuando se tuvo en cuenta el grupo en conjunto, vaciamiento adecua-

do y vaciamiento inadecuado, la tasa de fracasos fue de 3%, tanto si los ganglios del vaciamiento fueron negativos como positivos.

Varios estudios han analizado la incidencia de fracasos dependiendo del número de ganglios aislados en el vaciamiento. En el estudio de Graversen (20), la incidencia de fracasos en el grupo de vaciamiento axilar negativo fue de 10% cuando sólo se aislaron 1-2 ganglios, 5% cuando se aislaron 3-4 ganglios y 3% cuando se aislaron más de 4 ganglios. En el estudio de la NSABP B-04 (4) los fracasos fueron de 21% si no se encontraron ganglios, de 12% si se hallaron de 1 a 5 ganglios negativos, de 0% si fueron más de 5 ganglios negativos.

En cuanto a la incidencia de fracasos axilares dependiendo del número de ganglios axilares positivos, en la serie de Recht (22) fue de 2% cuando 1 a 3 ganglios estaban afectados (1/47) y de 0% cuando más de 3 ganglios estaban invadidos; sin embargo, en este último grupo la mayoría de las pacientes recibieron radioterapia axilar. En este grupo de pacientes algunos autores (24) –y nosotros también– realizan irradiación de la región supraclavicular y del vértice axilar; con este volumen se coge dentro del campo de irradiación sólo el nivel III, y se evita el resto de la axila.

Factores como el tamaño del tumor, el tipo histológico o la extensión extracapsular no parecen contribuir a un aumento de los fracasos axilares, cuando el vaciamiento axilar es adecuado.

Radioterapia: En la actualidad existe gran interés en valorar la eficacia de la irradiación en el tratamiento de la región axilar, debido a la utilización del ganglio centinela como técnica para valorar la extensión ganglionar de los tumores de mama en pacientes con estadios iniciales.

La irradiación adecuada de la axila a una dosis de 45 a 50 Gy logra un control axilar semejante a la cirugía, con una tasa de fracasos entre 0 y 3%, cuando la axila no tiene ganglios clínicamente palpables. Sin embargo, en las pacientes con ganglios palpables la tasa de fracasos axilares cuando se utiliza radioterapia axilar oscila entre 3 y 29%.

La igual efectividad entre cirugía y radioterapia en el tratamiento axilar fue puesta de manifiesto en el estudio del NSABP B-04 (4) en el que se comparó la irradiación axilar frente al tratamiento quirúrgico de la axila, en pacientes N0. En él tanto la tasa de fracasos axilares como la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global a 10 años fueron semejantes.

En la serie de Galper (25) formada por 418 pacientes clínicamente N0 o con un vaciamiento axilar limitado, es decir menos de 6 ganglios, también se pudo comprobar el valor de la irradiación axilar, al observarse una tasa de fracasos regionales de 1,4%, como primer lugar de fracaso. Desglosando por grupos, observó que en aquellas pacientes a las que se les realizó disección axilar, la tasa de fracasos fue de 1% (3/292), de 0% (0/84) cuando el vaciamiento axilar fue insuficiente y los ganglios fueron negativos y de 7% (3/42) cuando los ganglios del vaciamiento insuficiente fueron positivos.

Resultados semejantes han sido obtenidos en pacientes sin vaciamiento axilar tratadas con irradiación axilar por Haffty (26) (3% fracasos regionales), Wazer (27) (1/73 fracasos regionales), Halverson (28) (2/75 fracasos regionales), Recht (22) (0,8% fracasos regionales) o en pacientes con vaciamiento insuficiente por Morgan (29) (11% fra-

casos regionales con irradiación y 46% sin irradiación), Benson (23) (4% de fracasos regionales sin ganglios positivos), Chetty (30) y Forrest (31) (7% de fracasos regionales sin ganglios positivos).

Por tanto, parece que la irradiación axilar en el grupo de pacientes con N0 clínico, o tras un vaciamiento axilar insuficiente, es una alternativa segura a la cirugía en cuanto al control regional de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que cuando se realiza la irradiación de la glándula mamaria o de la pared costal, normalmente, y dada su situación, se incluyen los ganglios axilares del nivel I y II, a pesar de no intentar irradiarlos, por lo que hay que valorar con precaución algunos estudios en los que se menciona que sólo se trata la glándula mamaria, ya que probablemente se trate de pacientes clínicamente N0, que la radioterapia podría haber esterilizado la enfermedad microscópica del primer y segundo niveles axilares, localizaciones más frecuentemente afectas en los estadios iniciales, con lo que la política de esperar y ver respecto del tratamiento axilar no sería del todo real.

Combinación de cirugía y radioterapia: Debido a la baja incidencia de fracasos axilares, tras un vaciamiento axilar adecuado, no parece estar justificada la irradiación axilar. Algo distinto ocurre cuando el vaciamiento no fue el adecuado; en estos casos el uso de la irradiación axilar permite reducir la incidencia de fracasos de 6 a 1% en la serie de Recht (7) y en la serie Benson (23) de 8 a 0% cuando los ganglios fueron negativos y de 12 a 4% cuando se encontró algún ganglio afectado en el muestreo.

En la revisión bibliográfica efectuada por Recht (32) se observó que la tasa de recidivas locorregionales en pacientes con T3 o N con más de 4 ganglios positivos variaba entre 14 y 46%, a pesar del tratamiento adyuvante con PQT, por lo que aconsejaban tratamientos posoperatorios con radioterapia en estas pacientes, debido al consenso general existente según el cual la aparición de 20% de recidivas locorregionales a 10 años justifica el uso de radioterapia posoperatoria. Este porcentaje incluso es mayor cuando:

- La resección es microscópicamente incompleta.
- Hay T3 N0 con signos histológicos desfavorables o T3 N+.
- Son pacientes que tienen más de tres ganglios positivos.

Sin embargo, las indicaciones para la irradiación de la axila y de la pared costal deben considerarse por separado, ya que la tasa de recurrencias axilares es mucho menor que las de pared costal.

Para la indicación de la irradiación axilar hay que tener en cuenta la técnica quirúrgica realizada, la calidad de la disección axilar y los factores patológicos asociados con mayor tasa de recidivas locales, tales como la invasión vascular, la extensión tumoral extracapsular junto con la proximidad del tumor a los márgenes de resección.

Según Bartelink (33), las indicaciones de irradiación axilar tras cirugía serían:

- Más de tres ganglios positivos en dos niveles o 50% de los ganglios positivos.
- Más de un ganglio linfático metastásico palpable de más de 2 cm.

- Margen quirúrgico menor de 5 mm.
- Extensión extranodal al borde quirúrgico de la pieza.

El problema, cuando se combinan irradiación y cirugía axilar, es la mayor incidencia de complicaciones, las cuales se analizan más adelante.

FRACASOS SUPRACLAVICULARES

El segundo lugar –tras la pared costal– en frecuencia de fracasos locorregionales en pacientes tratadas con cirugía es la región supraclavicular; oscila entre 10 y 35%, según las series.

Cuando más de tres ganglios están afectados, las probabilidades de afectación del tercer nivel son muy elevadas, por lo que podría ser una razón de peso para irradiar el vértice axilar y la región supraclavicular.

El riesgo de invasión infraclavicular y supraclavicular en las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos en la axila es probablemente de 5%, según Kuske (34), en aquellos casos en que no se logró ningún beneficio cuando se efectuó irradiación posoperatoria de la región supraclavicular. Sin embargo, en el grupo de pacientes con más de tres ganglios axilares afectos, la irradiación supraclavicular redujo la tasa de recidivas de 15,7% (17/108) a 1,7% (1/56).

Resultados parecidos observó Vicini (19) en su serie, en el grupo de pacientes con más de tres ganglios afectos en el vaciamiento axilar, en quienes la irradiación supraclavicular y del vértice axilar redujo la incidencia de fracasos supraclaviculares del 20 a 0% ($p = 0,04$).

Con base en lo anterior, parece que estos hallazgos justifican el que la mayoría de los autores estén de acuerdo en aconsejar la irradiación supraclavicular, cuando se aíslan más de tres ganglios afectados en el vaciamiento axilar.

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

En los trabajos de Dixon (35), Veronesi (36) y Keshtga (37), los autores afirman obtener entre 94 a 100% de aciertos en la predicción de la existencia de ganglios negativos o positivos axilares, tras el análisis del ganglio centinela detectado por el uso combinado de albúmina marcada con tecnecio 99m y tinte azul, inyectados ambos alrededor del tumor de mama. Ante esta fiabilidad de la prueba, no parece necesario realizar ningún tipo de tratamiento axilar cuando el ganglio es negativo, lo que evitaría la morbilidad de la cirugía o la radioterapia. Por el contrario, si el ganglio es positivo, existe entre 33% y 66% de enfermedad residual en la axila, por lo que en estas pacientes se debe llevar a cabo un tratamiento adicional sobre la axila para prevenir los fracasos regionales.

Actualmente la política del Joint Center Radiation Therapy (JCRT) y de la Universidad de Harvard (25), en las pacientes con ganglio centinela negativo, consiste en efectuar únicamente irradiación de la glándula mamaria mediante campos tangenciales, sin realizar ningún tratamiento a la axila. En cuanto a las pacientes con ganglio centinela positivo, se les ofrece la posibilidad de participar en un estudio en el que se irradia tanto

la glándula como la axila y la región supraclavicular, con el fin de valorar la eficacia y la toxicidad de la irradiación.

También la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) está embarcada en un protocolo aleatorio entre radioterapia axilar o cirugía axilar en el grupo de pacientes con ganglio centinela positivo.

El estudio Z-11 del American College of Surgeons es algo más atrevido, ya que selecciona aleatoriamente en las pacientes con ganglio centinela positivo entre irradiación de sólo la glándula mamaria *versus* irradiación de la glándula mamaria y cirugía axilar, con el fin de determinar la eficacia de los campos tangenciales para la irradiación de la glándula mamaria e identificar los subgrupos de pacientes que pueden necesitar algún tratamiento de la axila.

Estos tres estudios probablemente den en el futuro las claves para conocer qué grupo de pacientes precisa sólo radioterapia de la glándula mamaria tras una cirugía mamaria conservadora, cuál precisa cirugía axilar o si la radioterapia axilar es capaz de controlar la enfermedad microscópica en caso de ganglio centinela positivo.

PROCESO DE PREPARACIÓN Y TRATAMIENTO EN RADIOTERAPIA

El tratamiento del cáncer de mama con radiaciones conlleva a administrar una dosis de irradiación, a un volumen determinado, durante 25 sesiones, a lo largo de 5 semanas.

El proceso de preparación comienza con la ubicación de la paciente. En nuestro caso hemos optado por modificar la postura clásica definida por Montague (38) con la paciente en decúbito supino, con el brazo ipsilateral en abducción 90°, a tratar con el brazo ipsilateral elevado por encima de la cabeza y sujeto a un pivote, que permite mantenerla más cómodamente. La razón de esta modificación es poder utilizar el tratamiento conservador (TC) para planificar el volumen de irradiación, ya que sin esta modificación sería imposible el paso de la paciente a través del anillo del TC (fig. 1).

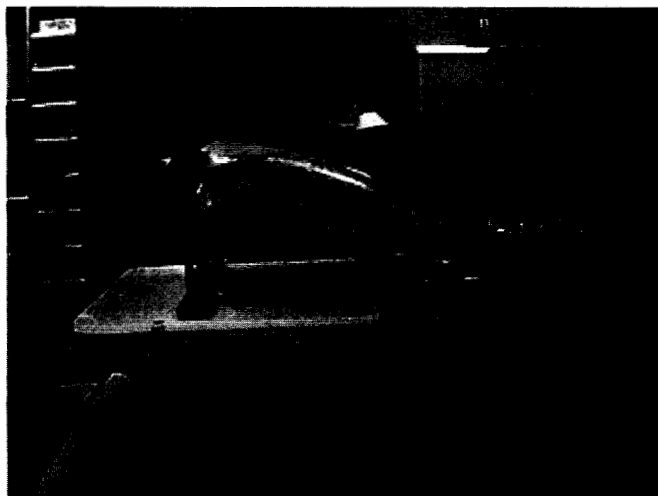


Figura 1

Debido a la duración del tratamiento, hay que procurar que la postura sea lo más cómoda posible, que se pueda mantener a lo largo de todas las sesiones y que, además, permita ser reproducida fácilmente cada día de tratamiento. Para lograr estos objetivos, hemos optado por el uso de cuñas individualizadas de espuma endurecida, colocadas sobre un plano inclinado de metacrilato. Con estas cuñas, que se adaptan al cuerpo de la paciente, y las marcas de pintura efectuadas sobre ellas y la paciente, en el momento del CT de simulación y durante el primer día de tratamiento, es posible reproducir con mayor exactitud la posición diaria para el tratamiento.

Una vez realizada la cuña, se traslada a la paciente a la sala del TC de simulación, equipada con tres láser que proyectan tres cruces sobre un punto situado a 40 cm en dirección caudal sobre el mismo eje de rotación del TC, punto que coincide a su vez con el isocentro del acelerador lineal. Allí se efectúa un estudio de TC desde la mastoides hasta 4 cm por debajo del pliegue submamario de la mama intervenida o de la mama contralateral (en casos de mastectomía, con una distancia entre cortes de 5 mm). Una vez realizado el TC se pinta sobre la piel de la paciente y la cuña, las tres cruces de los láser (dos laterales y una anterior) que son las referencias de la posición 0,0,0 del TC, y que nos servirán para la ubicación del primer día de tratamiento en la mesa del acelerador lineal (fig. 2).

El siguiente paso es la definición, en la estación de trabajo de simulación virtual y sobre los cortes del TC, del volumen de irradiación de la región axilar, la región supraclavicular y la glándula mamaria. Posteriormente el radiofísico diseña las entradas para irradiar adecuadamente los volúmenes definidos y adapta los campos y los filtros para una irradiación apropiada, es decir, para lograr una homogeneidad de la dosis de $\pm 7\%$ dentro del volumen de irradiación.

El último paso antes de iniciar el tratamiento es comprobar mediante la visión portal o placa radiográfica, que el volumen planificado es realmente el tratado. Una vez hecha esta última comprobación, se puede ya iniciar el tratamiento con suficientes garantías.



Figura 2

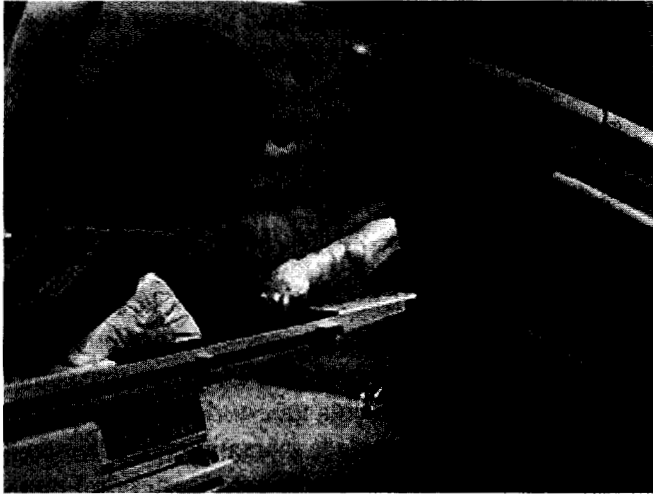


Figura 3

TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

Región axilar completa

La axila completa debe ser irradiada en las paciente N0 clínico sin vaciamiento axilar o cuando el vaciamiento ha sido inadecuado, es decir, cuando se han aislado menos de 5 ganglios.

El campo de irradiación en estos casos debería cubrir, según las recomendaciones de Montague, los ganglios axilares bajos y centrales, los del vértice axilar-subclavicular, los de la fosa supraclavicular, los ganglios yugulares bajos y el primer espacio de la glándula mamaria interna. El haz se inclina 12° - 15° externamente para evitar la irradiación de parte de la tráquea, el esófago y la médula. Esta inclinación permite incluir los ganglios situados en el borde del músculo pectoral sin tener que hacer que el haz de radiación resbale por el borde del pectoral, lo que produciría con toda probabilidad dermatitis húmeda axilar.

Con el brazo ipsilateral en abducción 90° , los límites del campo de irradiación son: el superior, desde el pliegue crico-tiroideo se extiende lateralmente por el cuello y el borde del trapecio; el límite lateral por la articulación acromio-clavicular, protegiendo lo más posible el húmero y luego sigue el borde del pectoral; el borde inferior es una línea horizontal a nivel del segundo cartílago costal; el borde medial es una línea vertical que pasa 1 centímetro de línea media y se extiende desde el segundo cartílago costal hasta la membrana crico-tiroidea protegiendo la laringe.

Sin embargo, el cambio en la postura del brazo hace que en la mayoría de las pacientes los ganglios axilares inferiores o mediales entren en el campo de irradiación de la pared costal o de la glándula mamaria. Por ello en la actualidad nuestro límite inferior lo situamos justo por debajo de la cabeza de la clavícula y el límite externo en una línea vertical que coja $2/3$ de la cabeza femoral, aunque ésta se debe proteger lo más posible.

La dosis debe ser de 46-50 Gy pautaada a 3-5 cm de profundidad, con un ritmo de 180-200 cGy sesión, 5 veces por semana. Opcionalmente, algunos autores proponen realizar una sobreimpresión de 4 Gy mediante un campo posterior o directo a la axila.

Región supraclavicular

La irradiación del área supraclavicular exige prestar mucho cuidado al borde medial del campo de irradiación, ya que los ganglios están situados debajo de la unión del músculo esternocleidomastoideo y la cabeza de la clavícula; por ello se aconseja que el borde medial del campo pase un centímetro de línea media para que no exista riesgo de subdosificación de estos ganglios.

La irradiación de la región supraclavicular siempre implica el tratamiento del vértice axilar y, lo mismo que en el campo descrito para la irradiación axilar completa, el campo se debe angular 12°-15° para evitar la irradiación de las estructuras centrales, siendo los límites del campo los siguientes: el medial, un centímetro contralateral al centro de la horquilla esternal; el superior, desde la unión tiro-cricoidea a lo largo del trapecio hasta el acromio; el borde lateral pasa por la articulación acromio-clavicular y, por último, el borde inferior por debajo de la cabeza de la clavícula.

La dosis aconsejada, de 46-50 Gy, pautada a una profundidad entre 3 y 5 cm, depende de la complejidad de las pacientes.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO AXILAR

Linfedema: El mecanismo de desarrollo no se conoce bien. Parecen incidir en su aparición factores constitucionales como la edad (más frecuente en mayores de 60 años que en pacientes jóvenes), el tamaño de la paciente, medido por el índice corporal (pacientes con índice mayor tienen mayor riesgo) y la tensión arterial. Pero parecen más claros los factores ligados al tratamiento realizado, tales como el tipo de vaciamiento axilar y la asociación de cirugía y radioterapia axilar.

El riesgo de linfedema después de mastectomía y disección axilar suele ser de 2 a 5%, que asciende a 20-30% cuando se añade la radioterapia posoperatoria axilar.

Cuando se ha comparado la incidencia de linfedema entre las pacientes tratadas con cirugía axilar o radioterapia axilar en un estudio aleatorio, los resultados no han mostrado ninguna diferencia entre ambos tratamientos, siendo en los dos inferior a 2% (39).

El tipo de cirugía realizado en el vaciamiento axilar desempeña un papel importante en el desarrollo del linfedema, de tal manera que la tasa de aparición es el doble cuando se compara una disección axilar completa frente a una disección limitada. Sin embargo, la asociación de cirugía y radioterapia parece ser el factor que más favorece la aparición de esta complicación, aunque en este grupo representa también una función importante la radicalidad del vaciamiento axilar. De esta manera, el riesgo de desarrollar linfedema tras sólo radioterapia fue de 4% a los 6 años, frente a 6% tras cirugía del nivel I y II con radioterapia posterior, alcanzando 36% cuando se realizó una disección axilar completa y además posteriormente se administró radioterapia axilar (40).

La aparición del linfedema suele tener lugar a los 2 años o más de finalizar el tratamiento y se aconseja para reducir el riesgo de aparición, cuando está indicada la irradiación axilar, utilizar dosis por sesión de 180-200 cGy.

Neuropatía: La plexopatía braquial es la complicación neurológica que puede ocurrir tras la irradiación supraclavicular. La incidencia es menor de 2% y parece estar ligada a la

dosis total administrada, a la dosis por fracción utilizada y al uso de quimioterapia concomitante.

Cuando la dosis administrada en la región supraclavicular fue de 50 Gy o menor, la aparición de neuropatía fue de 0,4%; sin embargo, si se asoció quimioterapia, aumentó a 3,4%. Cuando la dosis fue mayor de 50 Gy, la tasa de plexopatía alcanzó 3%, pero subió a 8% cuando además se añadió quimioterapia (41).

Otros autores han observado que cuando la dosis por fracción es mayor de 200 cGy o cuando el número de fracciones por semana se reduce a tres y por tanto se administran más dosis por sesión, también se incrementa la incidencia de plexopatías (42).

Por consiguiente, administrando una dosis de 45-50 Gy a un ritmo de 180-200 cGy por sesión, 5 veces por semana, la tasa de plexopatía es muy baja.

Neumonitis: La irradiación del vértice pulmonar cuando se tratan los ganglios axilares o supraclaviculares puede producir neumonitis sintomáticas en menos de 1% de las pacientes, aunque en algunas series ha llegado a 6%.

El uso de la quimioterapia concomitante con la irradiación ha dado lugar a una tasa de neumonitis sintomáticas de 8% frente a 1%, cuando la quimioterapia y la radioterapia se dieron de manera secuencial (43).

La tasa de neumonitis es sin embargo de apenas 0,2% (1/460), cuando sólo se realiza irradiación de la glándula mamaria en los tratamientos conservadores, según el análisis realizado por Lingos (43).

CONCLUSIONES

Como conclusión se puede afirmar que la irradiación axilar con una técnica y una dosis apropiadas produce un control local semejante a una cirugía axilar adecuada, ambas como tratamiento exclusivo en las pacientes clínicamente N0. Sin embargo, en el grupo de pacientes con ganglios axilares palpables es mandatorio realizar un vaciamiento axilar.

La mayoría de los autores tales como Fowble (44), Halverson (28), Pierce (45) y Recht (32), no recomiendan la irradiación de los ganglios linfáticos regionales cuando se ha realizado una disección axilar adecuada y en el estudio ganglionar éstos son negativos o hay menos de 4 ganglios microscópicamente afectos, ya que no existen diferencias en cuanto al control locorregional.

En el grupo de pacientes con más de tres ganglios afectados en el vaciamiento axilar es aconsejable la irradiación de la región supraclavicular y el vértice axilar mediante un campo anterior. Los trabajos de Ragaz (3) y Overgaard (2) con irradiación supraclavicular y axilar en pacientes premenopáusicas con ganglios positivos han logrado demostrar una mejoría significativa en la supervivencia en este grupo de pacientes.

En las pacientes con un vaciamiento axilar con menos de 6 ganglios aislados se debe realizar de nuevo el vaciamiento, o bien realizar una irradiación de toda la axila, por considerarse que el vaciamiento no es adecuado y por tanto el riesgo de fracaso axilar es muy elevado.

El riesgo de complicaciones axilares está en función de la radicalidad del vaciamiento y la irradiación posoperatoria.

Cuando se realiza una irradiación supraclavicular y del vértice axilar en pacientes tratadas con cirugía conservadora se debe valorar cuidadosamente la unión de ambos campos, ya que muchos autores han observado en este grupo un resultado estético peor.

REFERENCIAS

1. Grubbé EH, Priority in the therapeutic use of X-Rays. *Radiology* 1933; 156-162.
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, *et al.* The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl Med* 1997; 337(14):949-955.
3. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, *et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl Med* 1997; 337(14):956-962.
4. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765-772.
5. Sacre RA. Clinical evaluation of axillary lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:169-173.
6. Ptaszynski A, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Pierart M, Bartelink H, Horiot JC, *et al.* Patient population analysis in EORTC Trial 22881/10882 on the role of a booster dose in breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A:2073-2081.
7. Recht A, Houlihan M. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review *Cancer* 1995; 76(9):1491-1512.
8. Horak ER, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, *et al.* Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340:1120-1124.
9. Veronesi U, Rilke F, Luini R, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, *et al.* Distribution of axillary nodes metastases by level of invasion: an analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59:682-687.
10. Boova RS, Bonanni R, Rosato FE. Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer: predictability of level one dissection. *Ann Surg* 1982; 196:642-644.
11. Gaglia P, Bussone R, Caldarola B, Lai M, Jayme A, Caldarola L. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer: a multifactorial analysis. *Eur J Cancer* 1987; 23:849-854.
12. Berg JW. The significance of axillary nodes levels in the study of breast cancer. *Cancer* 1955; 8:776-778.
13. Rose CM, Botnick LE, Goodman RL, Harris JR, Findlay PA, Richter M, *et al.* The role of limited axillary dissection in the treatment of breast cancer by primary irradiation. En: Harris JR, Hellman S, Silen W. *Conservative Management of Breast Cancer*. Philadelphia: JB Lippincott, 1983; 155-162.
14. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1415-1418.
15. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2496-2501.
16. Siegel BM, Mayzel KM, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125:1144-1147.
17. Reynolds JV, Mercer P, McDermott EWM, Cross S, Stokes M, Murphy D, *et al.* Audit of complete axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:148-149.
18. Fodor J, Toth J, Major T, Polgár C, Németh G. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(2):281-287.

19. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, Brown DM, White J, Dmuchowski CF, Kini VR, Martínez A. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5):1069-1076.
20. Graverson HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407-412.
21. Gateley CA, Mansel RE, Owen A, Redford J, Sellwood RA, Howell A. Treatment of the axilla in operable breast cancer (abstract). *Br J Surg* 1991; 78:750.
22. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, *et al.* Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:988-996.
23. Benson EA, Thorogood J. The effect of surgical technique on local recurrence rates following mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:267-271.
24. Marks L, Halperin E, Prosnitz L, Ross M, Vredenburg J, Rosner G, *et al.* Postmastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with > 10 positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:1021-1026.
25. Galper S, Recht A, Silver B, Bernardo P, Gelca R, Wong J, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):125-132.
26. Haffty BG, McKham C, Bienfield M, *et al.* Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993; 128:1315-1319.
27. Wazer PE, Erban JK, Robert NJ, *et al.* Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 1994; 74:878-883.
28. Halverson KJ, Taylor ME, Pérez CA, García DM, Myerson R, Philipott G, Levy J, Simpson JR, Tucker G, Bush C. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:593-599.
29. Morgan D, Archer SG, Blamey RW. Nodal sampling with selective irradiation: The Nottingham strategy for axillary therapy in breast cancer (Abstr). *Cancer* 1996; 74(Suppl 28):11.
30. Chetty U, Jack W, Dillon T, *et al.* Axillary surgery in patients with breast cancer being treated by breast conservation: a randomised trial of node sampling of axillary clearance (Abstr) *Eur J Cancer* 1998; 34(Suppl 5):S47.
31. Forrest APM, Everington D, McDonald CC, *et al.* The Edinburgh randomised trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg* 1995; 82:1504-1508.
32. Recht A. Locoregional failure rates in patients with involved axillary nodes after mastectomy and systemic therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9:223-229.
33. Bartelink H. Post-mastectomy radiotherapy: recommendation standards. *ASCO* 2000:7-11.
34. Kuske RR, Hayden D, Bischoff R, *et al.* The impact of extracapsular axillary nodal extension (ECE) with and without irradiation on patterns of recurrence and survival from breast cancer (abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:277.
35. Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Br Med J* 1998; 317:295-296.
36. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, *et al.* Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
37. Keshtgar MRS, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:57-67.
38. Montague ED, Tapley N, Spanos WJ. Treatment techniques depending on tumor extent in cancer of the breast. En *Technological Basis of radiation therapy: Practical clinical applications*. Levitt SH, Tapley N (ed). Philadelphia: Lea & Febiger 1984; 228-243.
39. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, *et al.* Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339:1245-1248.

40. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B, *et al.* Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1575-1582.
41. Pierce SM, Recht A, Lingos T, Abner A, Vicini F, Silver B, *et al.* Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915-923.
42. Deore SM, Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK. Influence of dose-rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants: analysis of 289 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:601-606.
43. Lingos T, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris J. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:355-360.
44. Fowble B, Solin LJ, Schutz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:703-710.
45. Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH, Lichter AS. Microscopic extracapsular extension in the axilla: Is this an indication for axillary radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:253-259.