

Cáncer de mama tras radioterapia supradiafragmática.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **Diana Gorostiza Laborda**, Begoña Iturre Salinas, Ainhoa Diaz De Otalora Serna, Maider Bringas Veiga, Gema Taberero Jubindo, Gaizka Mallabiabarrena Ormaechea

Objetivos Docentes

El pronóstico de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha mejorado significativamente en los últimos 50 años gracias al empleo de radioterapia y quimioterapia.

Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de los supervivientes ha demostrado un incremento en la aparición de segundas neoplasias.

En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es el tumor sólido más frecuente y es atribuible a la radioterapia supradiafragmática.

Los objetivos de nuestra presentación son:

- Comprender los factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que han recibido radioterapia supradiafragmática por enfermedad de Hodgkin y el riesgo en función de los mismos.
- Conocer la semiología radiológica y la forma de presentación del cáncer en esta población e ilustrarlo a través de los casos que se han producido en nuestro centro en los últimos cuatro años.
- Conocer la necesidad de disponer de una guía práctica de seguimiento adecuada a estas pacientes.

Revisión del tema

El cáncer de mama que se produce en las mujeres supervivientes de la enfermedad de Hodgkin **se debe fundamentalmente al empleo de radioterapia supradiafragmática (SDI)** que recibieron como parte del tratamiento para superar la enfermedad primaria.

Sin embargo, el riesgo no es igual para todas las pacientes dado que existen diferentes elementos que influyen en este. Por tanto, para estimar el riesgo en cada paciente y poder ofrecer un seguimiento adaptado a cada mujer, es necesario tener en cuenta diferentes factores:

- **1. La edad a la que recibieron la radioterapia para el tratamiento de la enfermedad de**

Hodgkin.

Los estudios demuestran que el riesgo está aumentado en aquellas pacientes que recibieron SDI antes de los 30 años y es **especialmente alto en aquellas que la recibieron durante la niñez y adolescencia**, con el pico máximo de riesgo a los 14 años, probablemente por el efecto de la radiación sobre las células en división de la mama en desarrollo.

Por otro lado, identificar la edad a partir de la cual la radiación no produce aumento del riesgo de cáncer de mama es fundamental para poder ofrecer un seguimiento adecuado a estas mujeres. En este sentido, la mayoría de los estudios indican que no parece existir un riesgo incrementado en aquellas pacientes que son mayores de 40 años en el momento de recibir la radioterapia.

Los resultados son variables para el grupo de 30 a 39 años aunque existen estudio recientes que muestran que el riesgo está aumentado de forma significativa entre los 30 y 35 años.

- **2. Periodo de latencia hasta el desarrollo del cáncer de mama.**

El tiempo transcurrido desde que reciben la SDI hasta el desarrollo del cáncer es de **mínimo diez años y perdura hasta largo tiempo después**. Este periodo parece ser menor en las pacientes que recibieron la radioterapia cuando eran menores de 20 años.

Dado que el tiempo de latencia es más largo en los adultos, la mayoría de los cánceres de mama en ellas se producen por encima de los 30 años.

Sin embargo, todavía se desconoce hasta cuántos años después se mantiene el riesgo elevado y para ello se requieren estudios con un seguimiento más prolongado.

En cualquier caso, teniendo en cuenta otros estudios sobre grupos expuestos a radiación, **se puede esperar que el riesgo persista elevado tras 40 o más años**.

- **3. La dosis y la extensión de los campos.**

El tipo de radiación conocida como tipo mantle incluye la radiación del mediastino, el cuello, los huecos supraclaviculares y las axilas [Fig. 1](#) y fue muy utilizado desde los años 70 hasta hace pocos años. Consiste en la radiación de las cadenas linfáticas afectadas por la enfermedad pero también de las cadenas adyacentes no afectadas.

Como se puede ver en las imágenes [Fig. 2](#), este campo **administra radiación directa a través de los cuadrantes superoexternos y las colas mamarias** y sólo radiación dispersa en los cuadrantes mediales, inferiores y centrales.

Este tipo de radiación conlleva un riesgo particularmente alto y los estudios muestran que existe un clara relación entre el tamaño del campo (según se irradie un solo campo (mediastino, axila o el cuello), dos campos o la radiación tipo Mantle) **y el riesgo de cáncer de mama** presentando un riesgo casi tres veces superior las pacientes que recibieron radiación tipo mantle en comparación con las que únicamente recibieron radioterapia mediastínica.

Por otro lado, **el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta significativamente al incrementar la dosis de radiación** y se ha descrito un riesgo relativo de 8 ($p < 0.001$) para aquellas mujeres tratadas con dosis superiores a 40 Gy comparando con las tratadas con menos de 4 Gy.

Actualmente, el tratamiento radioterápico de la enfermedad de Hodgkin ha cambiado y la radiación se limita a las áreas ganglionares afectadas y al margen de seguridad alrededor de esas cadenas. Además, las dosis de radiación que se emplean hoy en día son menores.

Por ello, **es de esperar que las mujeres con enfermedad de Hodgkin tratadas en los últimos tiempos** (con volúmenes y dosis de radiación menores) **presenten un riesgo menor** de desarrollar cáncer de mama aunque, para poder conocerlo con exactitud, se requerirá que pase al menos otra década.

- **4. Empleo concomitante de tratamientos gonadotóxicos.**

Los datos referidos al riesgo que presentan las pacientes que recibieron quimioterapia alquilante o radioterapia pélvica además de SDI para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin son controvertidos y parecen apuntar a un **efecto protector estos, atribuible a la menopausia inducida en las mujeres tratadas con más de 20 años.**

El riesgo es menor cuantos más años de menopausia inducida y es mayor en las pacientes que, después de la radiación, tienen la función ovárica intacta durante más tiempo.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA TRAS RADIOTERAPIA SUPRADIAGNÓSTICA

En el estudio de Swerdlow et al, el mayor estudio hasta la fecha, el peor escenario posible es el de una mujer menor de 20 años que recibe como único tratamiento 40Gy de radiación tipo mantle, ya que transcurrido el periodo de latencia de 10 años, presentará un riesgo acumulado del 5,9% los siguientes 10 años y del 40,5% para los siguientes 30 años. El riesgo, por tanto, crece linealmente transcurridos los 20 primeros años para hacerse muy significativo después de 40 años de seguimiento.

Globalmente, se estima que una de cada tres mujeres que recibió SDI antes de los 16 años desarrollará cáncer de mama y entre las que la recibieron entre los 20-29 años, una de cada cinco lo desarrollará antes de los 50 años.

En el peor de los escenarios, tienen un riesgo equiparable o sólo levemente inferior a las pacientes portadoras de la mutación del gen BRCA1/2.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

El tiempo medio transcurrido entre la radioterapia y el desarrollo del cáncer de mama es de 16-18 años y las pacientes presentan al diagnóstico una **edad media de 40-42 años según las diferentes series es decir, veinte años antes que la población general.**

El patrón de densidad de fondo en estas pacientes es del tipo “no graso” con más frecuencia que en el resto de la población.

En lo referente al aspecto radiológico, **el cáncer se localiza con mayor frecuencia en los cuadrantes supero externos, donde la mama ha sido directamente afectada por el campo de radiación o en el margen de este.**

Según las series, el nódulo irregular y las calcificaciones son las características radiológicas más frecuentes.

Los estudios que incluyen a pacientes en programas de screening intensivo indican que el cáncer de mama que se produce en esta población se diagnostica en estadios más precoces y la afectación ganglionar es menos frecuente.

No existen diferencias en cuanto al tipo histológico, siendo la mayoría carcinomas ductales infiltrantes. En cuanto a la expresión de receptores hormonales o de la proteína cerb2, algunos estudios apuntan a diferencias en función del momento de irradiación (antes o después de la maduración

mamaria) con más frecuencia de triples negativos cuando la SDI se administra tras la maduración mamaria.

El cáncer de mama que se produce tras la SDI es con más frecuencia bilateral (tanto sincrónico como metacrónico) debido a la extensión de los campos (irradiación de ambas axilas).

Por otro lado, la radioterapia que han recibido estas pacientes para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin condiciona el tratamiento del cáncer de mama, ya que muchas no pueden beneficiarse de la cirugía conservadora por la radioterapia posterior que asocia (whole breast irradiation). Es por ello, por lo que se contempla el empleo de alternativas a la radioterapia convencional como la “partial breast irradiation” o la radioterapia intraoperatoria con electrones.

A continuación se presenta una tabla resumen con los casos que se han recogido en nuestro hospital en los últimos cuatro años y sus hallazgos en imagen [Fig. 4](#), [Fig. 5](#), [Fig. 6](#).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	
Edad Hodgkin	14 años	20 años	20 años	
Campo y Dosis SDI	Mantle 40 Gy	Mantle 40 Gy	Mediastino 36 Gy	
Tratamiento gonadotóxico	No	No	No	
Edad diagnóstico cáncer mama	37 años	41 años	48 años	36 años
Tiempo latencia	25 años	21 años	27 años	16 años
Presentación clínica	Palpación bilateral	Asintomática, diagnóstico en mamografía de control	Asintomática. Hallazgo en mastectomía profiláctica.	Palpación
Presentación radiológica	Nódulos bilaterales	Microcalcificaciones	No detectado	Nódulo
Pruebas realizadas	Mamografía, ecografía, RM	Mamografía, ecografía	Mamografía	Mamografía, ecografía
BI-RADS	5	5	2	5
Localización	Derecha: CSE Izquierda: UCS	CSE multifocal	CSE	CSI multifocal
Histología	CDI* bilateral Metástasis ganglionar dcha	CID**	CDI	CDI Metástasis ganglionar

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Dado el alto riesgo que presentan estas pacientes y que con frecuencia el cáncer de mama se produce a una edad en la que no están incluidas en programas de screening poblacional, existe consenso en la necesidad de establecer una estrategia de seguimiento adecuado a sus características especiales.

Dado que el objetivo del screening es la detección precoz, éste ha de comenzar antes de que se eleve el riesgo clínico de cáncer, por lo que, **para las mujeres que recibieron radioterapia entre los 20-30 años, el seguimiento comenzará 8 años tras la radioterapia. En las mujeres tratadas antes de los 20 años se aconseja una edad de comienzo en torno a los 25 años.**

En cuanto a la periodicidad del screening, se acepta una **frecuencia similar a la de las mujeres con alto riesgo genético de cáncer de mama.**

En lo referente a la técnica de imagen apropiada, al tratarse de mujeres jóvenes la mamografía está limitada por la densidad mamaria pero presenta la ventaja de detectar microcalcificaciones.

La resonancia magnética es la otra técnica de screening a considerar. A diferencia de lo que ocurre con las pacientes portadoras de la mutación BRCA1/2, no ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección de cáncer en esta población. Sin embargo, las dos técnicas de imagen se complementan en la detección de los casos precoces y el beneficio de la RM ha de ser valorado teniendo en cuenta la mayor tasa de falsos positivos que asocia, sobre todo en los primeros años de screening de cada paciente.

A pesar de las controversias, diferentes sociedades científicas (American Cancer Society, United Kingdom Assessment and Screening Programme, European Society of Breast Cancer Specialities, EUSOMA) recomiendan la **RM junto a la mamografía anual para las mujeres que han recibido radioterapia supradiagráfica antes de los 36 años.**

El riesgo de cáncer de mama, aunque modificado por diferentes variables, continúa aumentando con el paso del tiempo y las recomendaciones de seguimiento deben tenerlo en cuenta.

Propuesta de seguimiento en el Hospital Universitario de Cruces

Teniendo en cuenta las recomendaciones y a pesar de las controversias, el protocolo de seguimiento de nuestro hospital está basado en el del Reino Unido y consiste en:

- **Exploración física anual**
- **Mamografía y RM anual para todas las pacientes que han recibido radioterapia sobre la pared torácica antes de los 36 años.**

El screening comenzará a los 25 años o 8 años después de recibir la radioterapia (entre las dos opciones se elegirá la que tenga lugar a una edad más tardía).

A los 50 años las pacientes se incorporarían al programa de screening poblacional (mamografía cada dos años hasta los 69). Sin embargo, teniendo en cuenta que el riesgo se mantiene elevado muchos años después de recibir la radioterapia y siguiendo la recomendación de Swerdlow, nosotros mantendríamos el screening anual hospitalario.

En aquellas mujeres en las que, con el paso de los años, la mama adquiere una densidad grasa, se considera omitir la RM para reducir los falsos positivos y mantener el screening sólo con mamografía. Para aquellas que persisten con mamas densas se mantendría el doble método de screening.

Imágenes en esta sección:



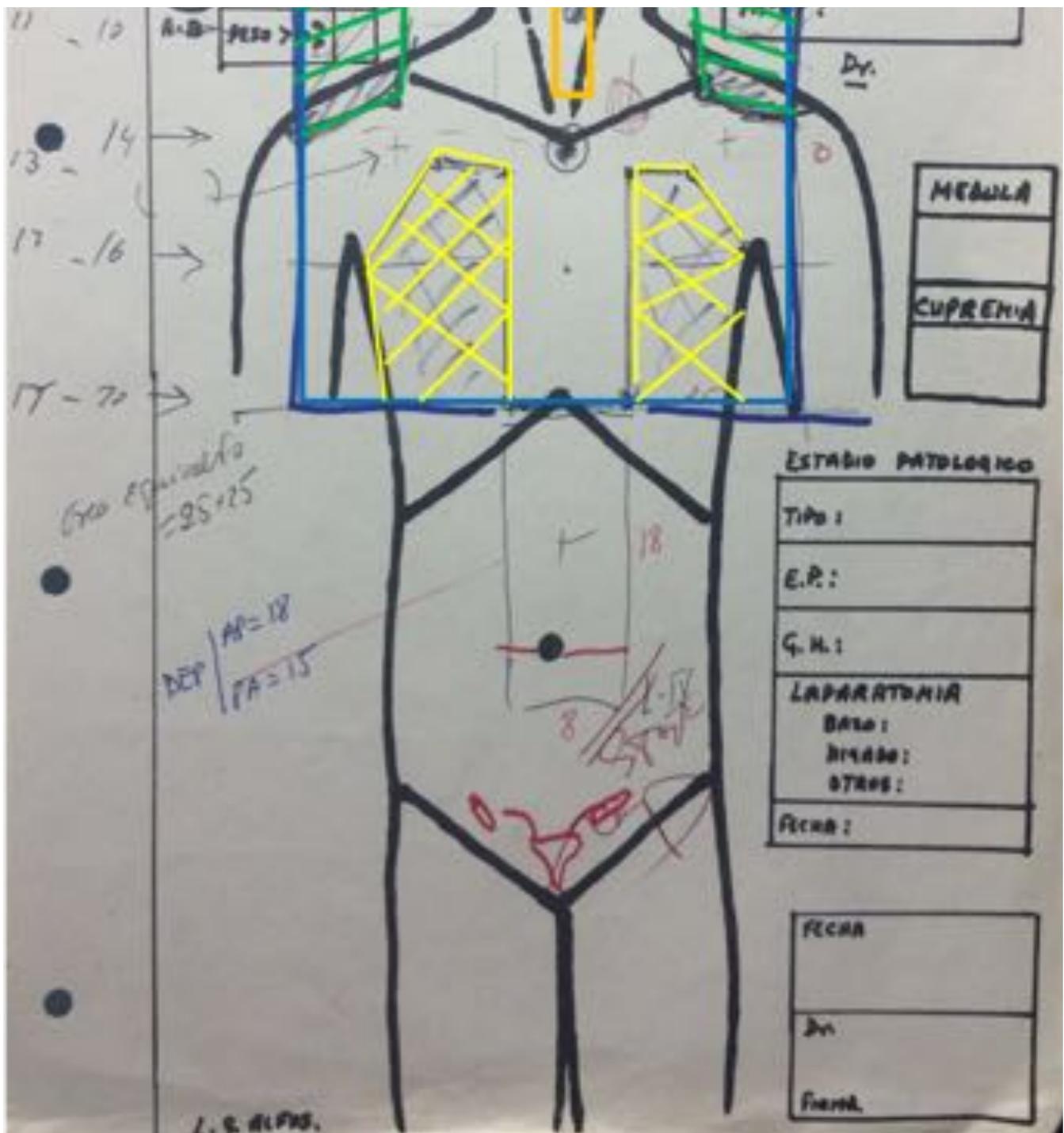


Fig. 1: Esquema de planificación de campo tipo Mantle. El recuadro azul corresponde con el campo de radiación. La parte rayada amarilla corresponde con los protectores pulmonares que se colocan, la verde con los protectores de los hombros y el recuadro naranja con el protector para la vía aérea. A excepción de las áreas protegidas, el resto del recuadro azul recibe radiación directa.

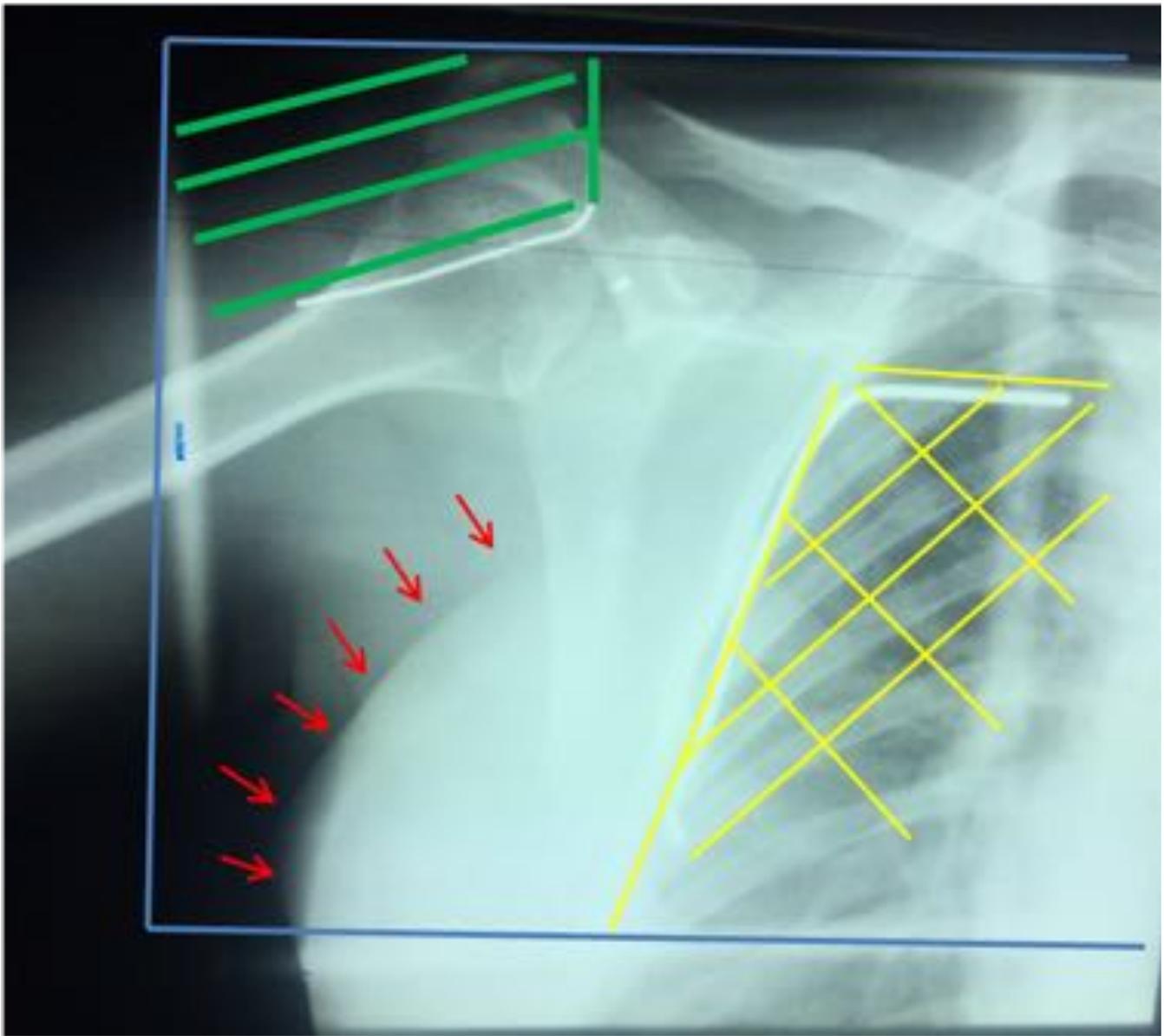


Fig. 2: Radiografía de la planificación del lado derecho: delimitado por un recuadro azul está el campo de radiación, en amarillo la zona que delimita el protector pulmonar y en verde el protector del hombro. Señalado con flechas rojas se delimitan los cuadrantes externos del contorno mamario expuesto que, como se puede observar, quedan incluidos dentro del campo directo de radiación, sin cobertura de los protectores.

	Paciente 1	Paciente 2		Paciente 3
Edad Hodgkin	14 años	20 años		20 años
Campo y Dosis SDI	Mantle 40 Gy	Mantle 40 Gy		Mediastino 36 Gy
Tratamiento gonadotóxico	No	No		No
Edad diagnóstico cáncer mama	37 años	41 años	48 años	36 años
Tiempo latencia	25 años	21 años	27 años	16 años
Presentación clínica	Palpación bilateral	Asintomática, diagnóstico en mamografía de control	Asintomática. Hallazgo en mastectomía profiláctica.	Palpación
Presentación radiológica	Nódulos bilaterales	Microcalcificaciones	No detectado	Nódulo
Pruebas realizadas	Mamografía, ecografía, RM	Mamografía, ecografía	Mamografía	Mamografía, ecografía
BI-RADS	5	5	2	5
Localización	Derecha: CSE Izquierda: UCS	CSE multifocal	CSE	CSI multifocal
Histología	CDI* bilateral Metástasis ganglionar dcha	CID**	CDI	CDI Metástasis ganglionar

Fig. 3: Tabla resumen de los casos de cáncer de mama recogidos en nuestro hospital en los últimos cuatro años. * CDI: Carcinoma ductal infiltrante. ** CID: Carcinoma intraductal

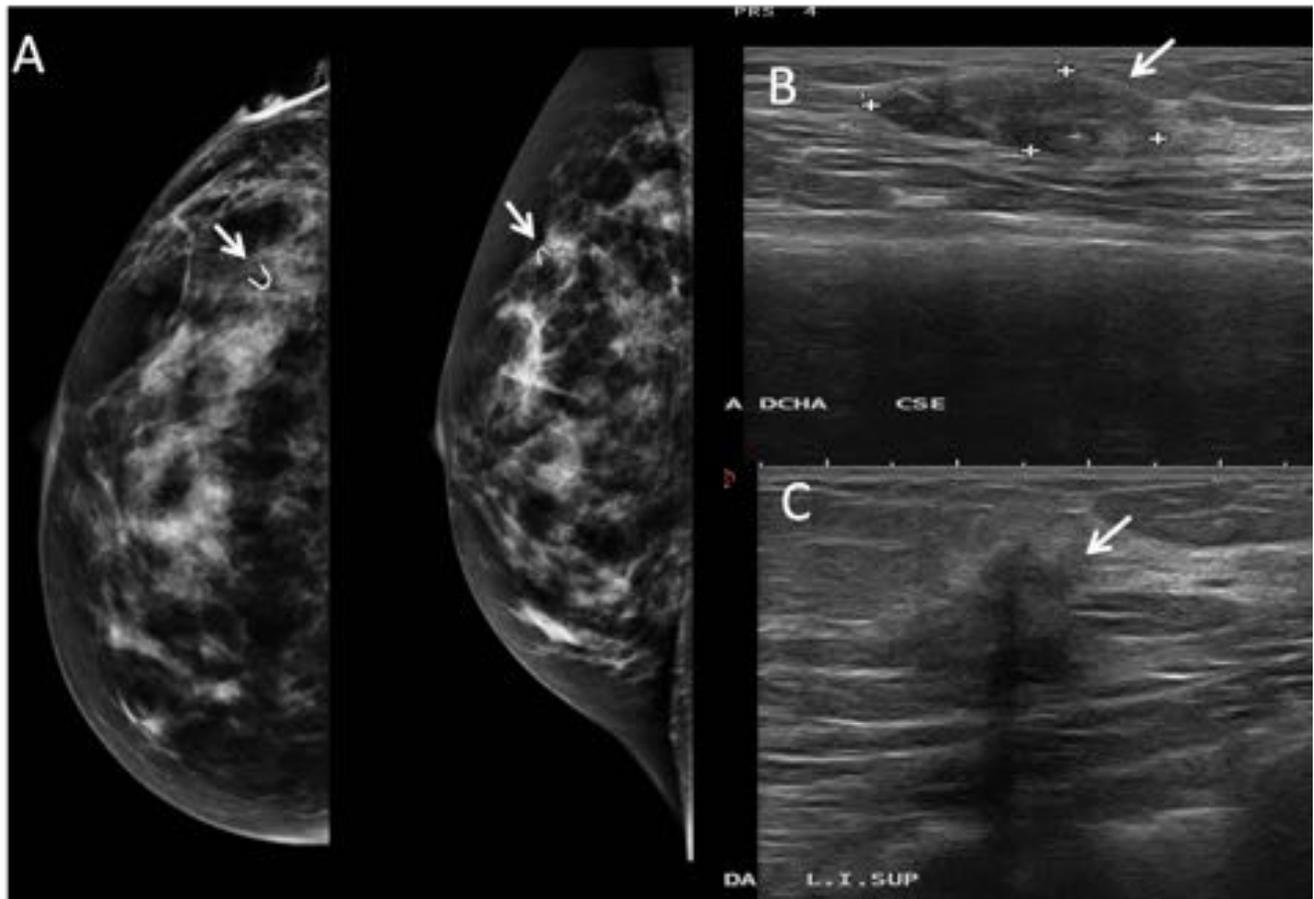


Fig. 4: Paciente 1. A. Mamografía derecha tras biopsia ecoguiada y colocación de marcador. B. Ecografía mama derecha: nódulo oval, paralelo, no completamente circunscrito, heterogéneo. BR 4: CDI. C. Ecografía mama izquierda: nódulo irregular, no paralelo, margen indistinto, heterogéneo y con sombra posterior BR 5 (no se dispone de mamografía). CDI bilateral con metástasis ganglionar derecha.

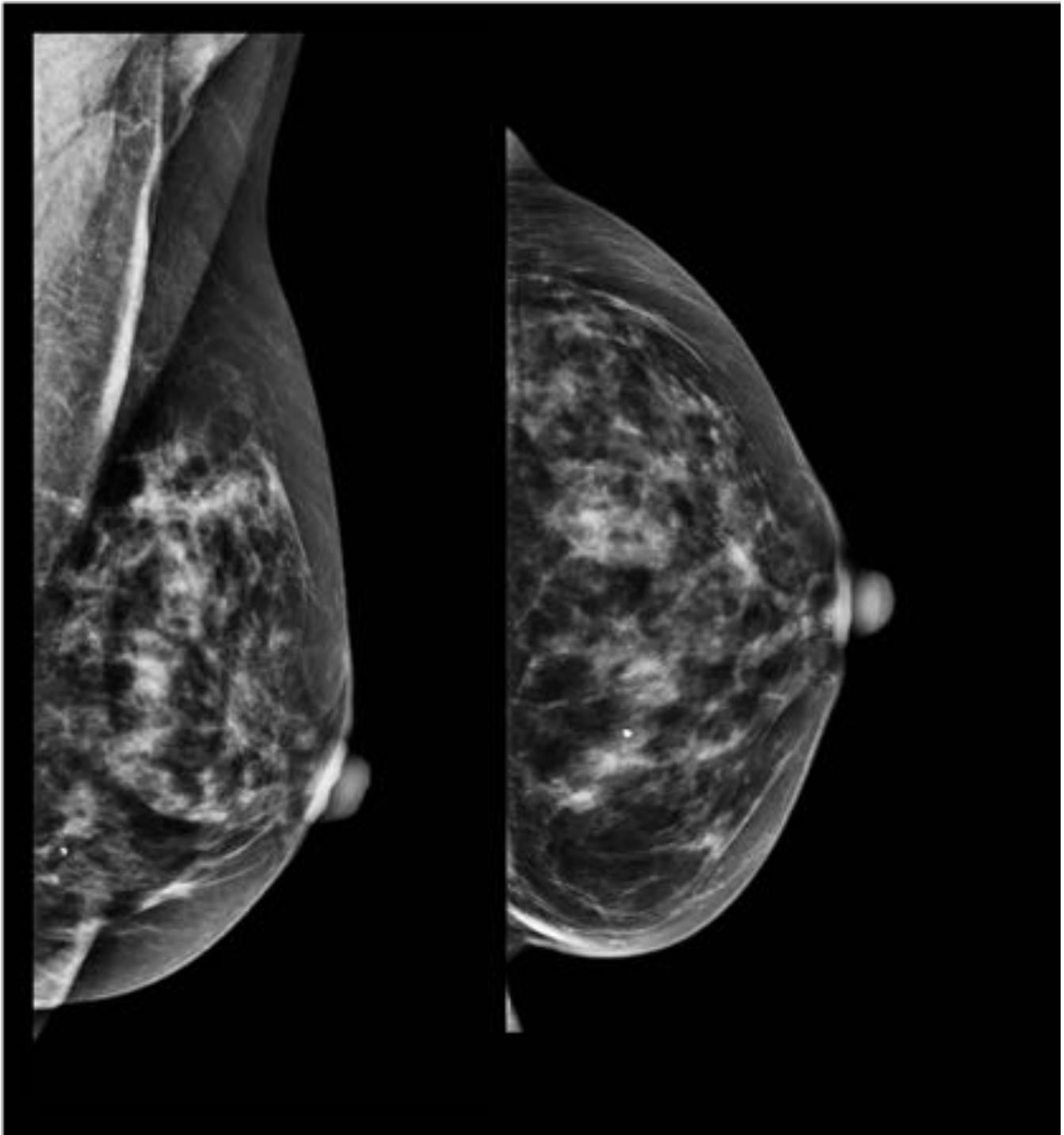


Fig. 5: Paciente 2. Paciente que siete años después del diagnóstico de carcinoma intraductal de mama derecha (imágenes no disponibles) se somete a mastectomía profiláctica izquierda detectándose en la pieza un carcinoma ductal infiltrante de 9mm. Mamografía previa a cirugía donde únicamente se observaron microcalcificaciones estables (BI-RADS 2).

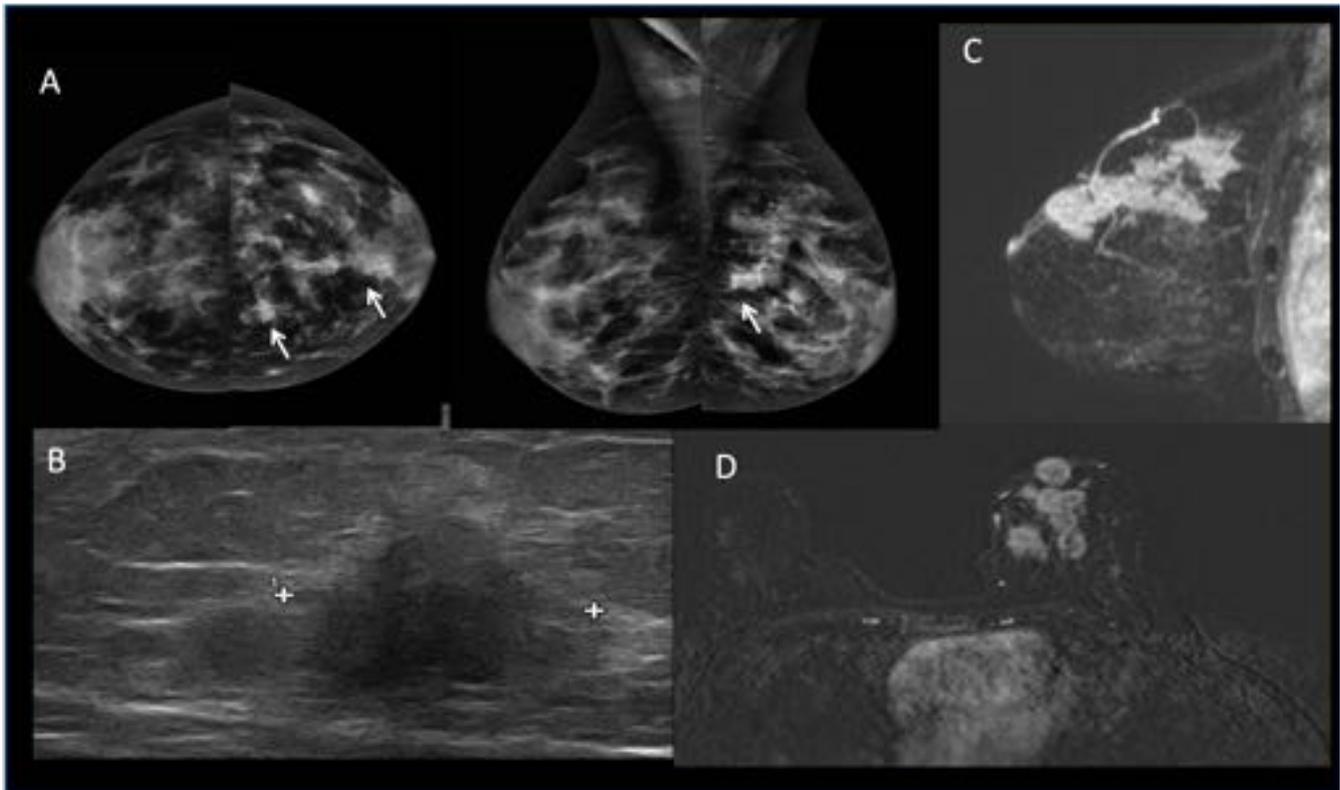


Fig. 6: Paciente 3. A- Mamografía: Nódulos irregulares, márgenes espiculados, de alta densidad en CSI de mama izquierda. B- Ecografía: nódulo irregular, heterogéneo con halo hiperecogénico. C y D- RM reconstrucción MIP sagital (C) y axial (D) T1 supresión grasa con contraste: múltiples nódulos confluentes redondos e irregulares, heterogéneos. BR 5: CDI multifocal, metástasis ganglionar

Conclusiones

Las mujeres que han recibido radioterapia supradiafragmática como tratamiento de la enfermedad de Hodgkin presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama que depende de diferentes variables.

En el peor de los escenarios el riesgo es equiparable al de las portadoras de la mutación BRCA1/2.

El cáncer de mama en estas mujeres es con más frecuencia bilateral y tiende a localizarse en los cuadrantes supero-externos por la afectación directa de los mismos en el campo de radiación.

La detección precoz en estos casos es de especial importancia dado que, debido al tratamiento previo que recibieron para la curación de la enfermedad de Hodgkin, sus opciones terapéuticas están limitadas. Como consecuencia, se plantea un modelo de seguimiento intensivo que comienza antes de que se eleve el riesgo y combina la mamografía y la RM.

Por todo lo expuesto, es importante que el radiólogo conozca el riesgo aumentado que presentan estas pacientes y que mantenga, junto al resto del equipo multidisciplinar, una actitud activa de información y consejo con el fin de que las pacientes puedan decidir su participación y adherencia al screening

propuesto.

Bibliografía / Referencias

1. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice Jr JD, Gilbert E (2003) Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465–75.
2. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin J-F, Willett CG (1997) High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1997; 79: 1203–10.
3. Protocolo de seguimiento en el Hospital Universitario de Cruces para la detección precoz del cáncer de mama para pacientes supervivientes de la enfermedad de Hodgkin. Octubre 2012.
4. Swerdlow A, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, Hancock BW, Harris SJ, Horwich A, Hoskin PJ, Linch DC, Lister TA, Lucraft HH, Radford JA, Stevens AM, Syndikus I, Williams MV. Breast Cancer Risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's Lymphoma in England and Wales: A National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2745-52.
5. Crump M. Toward risk-based breast cancer screening and prevention strategies for survivors of Hodgkin's lymphoma: One step closer? *J Clin Oncol*. 2012; 30:2712-14.
Horwich A, Swerdlow AJ. Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer* 2004; 90:294-8.
6. Allen SD, Wallis MG, Cooke R, Swerdlow AJ. Radiologic features of breast cancer after mantle radiation therapy for Hodgkin disease: A study of 230 cases. *Radiology* 2014; 272: 73-8.
7. Tieu MT, Cigsar C, Ahmed S, NG A, Diller L, Millar BA, Crystal P, Hodgson DC. Breast cancer detection among young survivors of pediatric Hodgkin lymphoma with screening magnetic resonance imaging. *Cancer* 2014; 120:2507-13.
8. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89.
9. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, Harver JA, Hayes MK et al. American College of Radiology ACR Appropriateness criteria for breast cancer screening 2012.
10. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JM, van der Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MHA, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in females survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4239-46.
11. Tardivon AA, Garnier ML, Beaudré A, Girinsky T. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin's disease: clinical and mammographic findings. *Eur Radiol*. 1999;9:1666-71.
12. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, Silver B, Fisher DC, Marcus KJ, Mauch PM. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013.
<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.46.5732>.

13. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, Marks LB, Weidhaas J, Freedman GM, Miller RC, Constine LS, Myrehaug S, Yahalom J. Characteristics and Outcomes of Breast Cancer in Women With and Without a History of Radiation for Hodgkin's Lymphoma: A Multi-Institutional, Matched Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2466-73.