146

Revista Argentina de Mastología

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 40
Número 146
Marzo 2021

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA
DESDE 1967

Sociedad Argentina de Mastología

Comisión directiva

Presidente
Dr. Juan Luis Uriburu

Vicepresidente
Dr. Luciano Cassab

Secretario
Dr. Juan Isetta

Prosecretario
Dr. Martín Loza

Tesorero
Dr. Eduardo Cortese

Protesorero
Dra. Carola Allemand

Directora de Publicaciones
Dra. Gabriela Candás

Subdirectora de Publicaciones
Dr. Gustavo Hauszpigiel

Secretaria de Actas
Dr. Francisco von Stecher

Vocales Titulares
1° Dr. Jorge Bustos
2° Dr. Francisco Terrier
3° Dra. María Eugenia Azar
4° Dra. Alejandra Maciel
5° Dr. Darío Schejtman

Vocales Suplentes
1° Dr. Claudio Levit
2° Dr. Roberto Billinghurst
3° Dra. Sabrina Barchuk

Órgano de Fiscalización
Dr. Eduardo González
Dr. Federico A. Coló
Dr. Roberto J. Elizalde

Órgano de Fiscalización Suplente
Dr. Aníbal Núñez De Pierro
Dr. Edgardo T. L. Bernardello
Dr. Héctor D. Vuoto

Revista Argentina de Mastología

Directora
Dra. Gabriela Candás

Directora editorial
Dra. Gabriela Candás

Subdirector editorial
Dr. Gustavo Hauszpigiel

Secretaria editorial
Dra. Alejandra García

Editores asistentes
Dra. María Eugenia Azar
Dra. Sabrina Barchuk
Dr. Eduardo Beccar Varela
Dr. Gastón Berman
Dra. María Florencia Calvo
Dr. Luciano Cassab
Dra. María Victoria Costanzo
Dra. Guillermina Eidenson
Dra. Verónica Fabiano
Dr. Carlos Molina
Dra. Romina Moreau
Dra. Ana Mariela Motta
Dr. Juan F. París
Dra. Karina Pesce
Dra. María Angélica Pollina
Dra. Verónica Sanchotena
Dr. Francisco von Stecher
Dra. Valeria Vidales
Dra. Alejandra Wernicke

Consejo asesor honorario
Dr. Leonardo Mc Lean
Dr. Adolfo Mosto
Dr. Antonio Lorusso
Dr. Edgardo T. L. Bernardello
Dr. Juan Margossian
Dr. Jorge Novelli
Dr. Héctor D. Vuoto
Dr. Aníbal Núñez De Pierro
Dr. Jorge R. Gori
Dr. Daniel Allemand
Dr. Roberto Castaño
Dr Roberto Elizalde
Dr. Federico Coló
Dr. Eduardo González

Consejo asesor Editorial internacional
Dr. Cicero De Andrade Urban (Brasil)
Dra. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)
Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)
Dra. Ana Lluch (España)
Dr. Vicente Martínez de Vega (España)
Dr. Juan Palazzo (USA)
Dr. Vicente Valero (USA)

edición y diseño
Adosmouse
Estudio de diseño gráfico
adosmouse@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL
Marcelo T. de Alvear 1252, 5º piso, Of. 502
C1058AAT - Buenos Aires, Argentina
Tel: (54 11) 4519-8576 / 4519-8577
www.samas.org.ar | info@samas.org.ar

ISSN 0326-2219

Revista Argentina de
Mastología

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

AÑO 2021 | VOLUMEN 40 | Nº 146

Sumario

Editorial

7 Unidades de Mastología y evaluación de la calidad de atención
Dr. Francisco Terrier

Sesiones científicas
Caso clínico

11 Valor predictivo positivo de las punciones de mama realizadas bajo guía ecográfica en el Hospital Universitario Austral - Buenos Aires - Argentina.
Cecilia Dellacanónica

22 Conocimientos y prácticas actuales sobre cáncer de mama, preservación de la fertilidad y embarazo. Encuesta a los miembros de la Sociedad Argentina de Mastología.
Dra. Alejandra García, Dra Gabriela Candás, Dra. Agustina Bemi, Dr. Héctor Daniel Vuoto, Dr. Ernesto Korbenfeld, Dr. Juan Isetta, Dr. Lucas Cogorno, Dra. Agustina González Zimmermann, Dra. Marcia Sigal, Dr. Santiago Acevedo, Dr. Martín Naveira, Dra. María Delfina Ocampo, Dr. Juan Luis Uriburu.

43 Calidad de atención y mejora continua en el abordaje integral del cáncer de mama: Evaluación de indicadores en una Unidad de Mastología.
Giselle Magalí Pizarro, Barchuk, Macarena Nasello, Pablo Rodriguez, Marcela Yoshida, Federico Leroux, Darío Fusari, Víctor Barousse, Diego Zurita, Daniel Lewi, Daniel López Della Vecchia, Aníbal Nuñez de Pierro.

65 Cáncer de mama y embarazo. Estudio retrospectivo y descriptivo en la ciudad de Rosario.

Julia Berwart, Fedro Peccatori, Edgardo Ábalos, Roberto Navarini, Ivana Strasser, Guillermo Paredes, Ricardo España, Ivana Romero, Hugo Fontanarrosa, Dalila Vidallé

Monografía

87 Cáncer de mama triple negativo.

Belén De Fazio

119 Reglamento de Publicaciones

Revista Argentina de
Mastología

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

AÑO 2021 | VOLUMEN 40 | Nº 146

Summary

Editorial

7 Mastology Units and quaity of care evaluation.
Dr. Francisco Terrier

Cientific sessions
Case report

11 Positive Predicitive Value of Breast Biopsy performed under Ultrasound guidance at Austral University Hospital – Buenos Aires - Argentina.
Cecilia Dellacanónica

22 Knowledge and current practices on breast cancer, fertility preservation and pregnancy. Survey to the members of the Argentine Society of Mastology.
Dra. Alejandra García, Dra Gabriela Candás, Dra. Agustina Bemi, Dr. Héctor Daniel Vuoto, Dr. Ernesto Korbenfeld, Dr. Juan Isetta, Dr. Lucas Cogorno, Dra. Agustina González Zimmermann, Dra. Marcia Sigal, Dr. Santiago Acevedo, Dr. Martín Naveira, Dra. María Delfina Ocampo, Dr. Juan Luis Uriburu.

43 Quality of care and continous improvement in a comprehensive approach of breast cancer management: evaluation of indicators in a breast center.
Giselle Magalí Pizarro, Barchuk, Macarena Nasello, Pablo Rodriguez, Marcela Yoshida, Federico Leroux, Darío Fusari, Víctor Barousse, Diego Zurita, Daniel Lewi, Daniel López Della Vecchia, Aníbal Nuñez de Pierro.

65 Breast cancer and pregnancy in Argentina: A retrospective, descriptive study in the city of Rosario.

Julia Berwart, Fedro Peccatori, Edgardo Ábalos, Roberto Navarini, Ivana Strasser, Guillermo Paredes, Ricardo España, Ivana Romero, Hugo Fontanarrosa, Dalila Vidallé

Monography

87 Triple negative breast cancer.

Belén De Fazio

119 Publications Regulations

EDITORIAL

UNIDADES DE MASTOLOGÍA Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ATENCIÓN

La Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Mastología consideró importante, hace ya 9 años, abordar el tema de las Unidades de Mastología. El concepto inicial fue plantear a esta forma de trabajo como la más apropiada para diagnosticar, tratar y seguir a las pacientes con cáncer de mama. Consecuentemente con esta idea, en los años siguientes, se continuó tratando el tema como uno de sus objetivos centrales.

Primeramente, la Comisión Directiva de la SAM creó en el 2012 la Sub Comisión de Unidades de Mastología. Se trabajó en la promoción de esta forma de atención, a través de la inclusión del tema en las distintas actividades de la SAM (Congresos, Foro de Expertos, Cursos Bienales y Escuela Argentina de Mastología).

Posteriormente, en el año 2014 se emitió el denominado Documento inicial de la SAM, manteniendo la idea inicial de fomentar el trabajo multidisciplinario y el desarrollo de las Unidades de Mastología.
Mas tarde, durante el Congreso de Mastología en septiembre de 2015 se presentó el Programa de Acreditación de Unidades de Mastología de la SAM.[1]

En el mes de Diciembre de 2015 se acreditó la primera Unidad de Mastología del país. El número de acreditaciones fue creciendo, llegándose en diciembre de 2019 a contar con 25 unidades acreditadas.
Lamentablemente, desde marzo del 2020, el trabajo de la Sub Comisión se vio afectado por las restricciones impuestas por la todavía actual Pandemia, impidiendo fundamentalmente las visitas de evalua-

ción a las nuevas unidades, paso final del proceso de acreditación. En la actualidad, son 10 las visitas que se encuentran demoradas, hasta que la situación epidemiológica permita la realización de estas.

En el presente número de la Revista Argentina de Mastología se publica el trabajo "Calidad de atención y mejora continua en el abordaje integral del cáncer de mama: evaluación de indicadores en una Unidad de Mastología", de la Dra. Pizarro y colaboradores del Hospital Juan A. Fernández de la ciudad de Buenos Aires.[2]

En este trabajo se utilizan los parámetros de evaluación de Unidades de Mastología de la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), correspondientes a la actualización del 2017, para realizar una comparación y analizar el grado de cumplimiento de los mismos por la mencionada Unidad de Mastología.[3]

Como antecedente en nuestra Sociedad tenemos la presentación de Mc Lean y colaboradores del Hospital Universitario Austral de Pilar, publicada en el año 2012, basada en los parámetros de EUSOMA del 2010.[4]

Es interesante analizar la evolución del Programa de Acreditación de Unidades de Mastología de EUSOMA.

En el año 2000 EUSOMA público su "Position Paper - The requeriments of a specialist breast unit" en el que se sugerían algunas recomendaciones generales, se detallaban los especialistas principales con los que se debe contar, con algunas especificaciones en cuanto a la dedicación a la patología mamaria, equipamientos de imágenes, prácticas y terapias indispensables que debe brindar cada servicio. Se mencionaban también los servicios adicionales con los que convendría contar. Así mismo, se consideraba indispensable la Reunión Multidisciplinaria. Esta publicación no incluía parámetros de calidad específicos con indicadores definidos para evaluar la misma.[5]

Posteriormente, en diferentes publicaciones 2010, 2013 y 2017 EUSOMA fue actualizando algunos requerimientos en cuento a equipamiento y especialistas y posteriormente incorporando parámetros de calidad para evaluar el rendimiento y los resultados de las Unidades.[6,7]

En la última actualización del Programa de EUSOMA, que data del año 2017, se incluyen 34 indicadores, agrupados en 17 apartados, a saber: diagnóstico clínico e imagenológico, relación entre cirugías benignas y malignas, diagnostico citológico o histológico pre operatorio, factores pronósticos y predictivos, tiempo de espera, disponibilidad de resonancia magnética, derivación a asesoramiento genético, discusión multidisciplinaria, manejo quirúrgico, radioterapia, sobre

tratamiento, hormonoterapia, quimioterapia y terapias anti Her, estadificación, follow up, consejería de enfermería y finalmente base de datos.

Está claro que el solo hecho de contar con una prestación en el campo de la salud, no implica que la misma cumpla con los estándares de calidad apropiados para la misma.

Para evaluar y monitorear la calidad de atención, se deben implementar indicadores de calidad. Es importante registrar lo que se hace y monitorear los resultados, ya que no monitorear, en definitiva, es no tener información, la cual una vez analizada, nos permite conocer los resultados, poder cambiar de ser necesario y mejorar los resultados previamente obtenidos.

Una comparación similar podemos hacer con el Programa de Acreditación de Unidades de Mastología de la SAM, el que, en su presentación inicial, vigente en la actualidad, detalla fundamentalmente indicadores estructurales, fundamentalmente profesionales con los que se debe contar y prácticas que deben proveer dichos especialistas, e incluye un número limitado de indicadores de calidad.

Un Programa de Acreditación de Unidades de Mastología, no puede modificar sus requerimientos permanentemente transformándose en algo poco reproducible y no comparable a lo largo del tiempo, pero, por otro lado, tampoco puede ser algo estático, que no se adapte a los avances y cambios dinámicos que se producen en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y en los conceptos evaluativos de dicha evolución.

Para modificar este concepto en el Programa de Sociedad Argentina de Mastología, el análisis y la elección de indicadores a incorporar por parte de la Sub Comisión de Unidades de Mastología debe ser cuidadoso.

No tiene sentido una copia textual de otros programas, caso EUSOMA, pero a la vez la adopción de definiciones e indicadores utilizados por otras organizaciones es recomendable. Al estandarizar las definiciones, es posible realizar comparaciones con otros Programas y Sociedades internacionales.

Los indicadores de calidad deben cumplir con criterios específicos. Deben definirse de tal manera que la interpretación y el cálculo sean fáciles. Deben ser relevantes dentro del proceso que se está evaluando y tener un alto nivel de evidencia.

Cada equipo multidisciplinario debe realizarse en forma periódica el análisis y discusión de los resultados de estos indicadores, a fin de mantener la continuidad del proceso de mejora de la calidad. No deben revisarse los resultados solo al llegar a las etapas de renovar la acreditación.

La selección de indicadores debe abarcar el proceso de atención a lo largo de toda su extensión y no solo en una parte especifica.

Los requerimientos estructurales son más fáciles de identificar, tratándose en general de los profesionales que deben participar y del equipamiento con el que hay que contar.

En cambio, los requerimientos de proceso son mediciones. Los mismos, muestran no solamente que se dispone de ese elemento o servicio, sino que nos informan sobre el funcionamiento de este.

La visión de la SAM es continuar por el camino emprendido, sabiendo que debe adaptarse a los cambios y avances, requiriendo más calidad en forma continua, manteniendo siempre la idea primaria de una atención de calidad, que pueda extenderse a un número cada vez mayor de pacientes, a lo largo y a lo ancho de todo nuestro extenso y dispar país.

Referencias

1. Archivos de la Sociedad Argentina de Mastología. Unidades de Mastología. Fundamentos, Certificación y Acreditación. 2015. Documento en https://samas.org.ar/images/umonline.pdf

2. Pizarro G., Barchuk S., Nasello M., et al. Calidad de atención y mejora continua en el abordaje integral del cáncer de mama: Evaluación de indicadores en una Unidad de Mastología. *Rev Arg Mastol.* 2021;40(146):43-64.

3. Biganzoli L., Marotti L., Hart CD., et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2017; 86: 59-81.

4. Mc Lean I., Schejtman D., Mosto J., et al. Resultados de la integración de las distintas subespecialidades en un centro mamario. Experiencia inicial del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mastol.* 2012; 31 (113): 394-402.

5. EUSOMA The requeriments of a specialist breast unit. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 2288-2293.

6. Del Turco MR., Ponti A., Bick U., et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer.* 2010; 46 (13): 2344-2356.

7. Wilson AR., Marotti L., Bianchi S., et al. The requeriments of a specialist breast centre. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (17): 3579-3587.

Valor predictivo positivo de las punciones de mama realizadas bajo guía ecográfica en el Hospital Universitario Austral - Buenos Aires - Argentina

Cecilia Dellacanónica, Pamela García Suárez**, Ignacio Mc Lean***, Darío Schejtman*****

Resumen

Objetivo

Determinar la calidad y efectividad del trabajo realizado en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, mediante la correlación entre las diferentes categorizaciones del BI-RADS®, el resultado de la anatomía patológica y el cálculo del respectivo VPP. Correlacionar los resultados con los obtenidos a nivel internacional.

Material y método

Se realizó una revisión de todas las biopsias guiadas por ultrasonido, se seleccionaron aquellas pacientes estudiadas con algún método de diagnostico por imágenes en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral y cuya categorización final de BI-RADS fuera 4 o 5, entre junio de 2014 y mayo de 2017.
Los resultados de la anatomía patológica fueron divididos en 3 categorías (benigno, maligno y alto riesgo).

*Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

** Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

*** Médico Cirujano, Mastólogo, Jefe del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

**** Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes, Jefe del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral

Dellacanónica, Cecilia

Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, Av. J. D.Perón 1500, (1635) Derqui, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Teléfono celular: +5490111553221882

Correo electrónico:

ceciliadellacanonica@hotmail.com

Resultados

De un total de 491 pacientes 223 correspondieron a la subcategoría 4a, 69 pacientes a la subcategoría 4b, 85 pacientes a la subcategoría 4c y 114 pacientes a la categoría 5.
En las subcategorías 4a y 4b predominaron las lesiones benignas y en la subcategoría 4c y categoría 5 predominaron las lesiones malignas.
Los VPP para cáncer de mama obtenidos fueron de 7%, 48%, 84% y 98% para las subcategorías 4a, 4b, 4c y categoría 5 respectivamente.

Conclusiones

La investigación demostró que los resultados de los VPP, la calidad y efectividad del trabajo realizado en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral se encuentran dentro de los parámetros internacionales.

Palabras Clave

VPP, Biopsias percutáneas, BI-RADS 4 y 5

Abstract

Objective

To determine the quality and effectiveness of the work carried out in the Breast Center of the Austral Univerisity Hospital, through the correlation between the different categorizations of the BI-RADS®, the result of the pathological anatomy and the calculation of the respective VPP. Correlate the results with those obtained internationally.

Material and method

A review of all ultrasound–guided biopsies was performed, those patients studied with some diagnostic imaging method were selected in the Breast Center of the Austral University Hospital and whose final categorization of BI-RADS was 4 or 5, between June 2014 and May 2017. The results of the pathological anatomy were divided into 3 categories (benign, malignant and high risk).

Results

From a total of 491 patients, 223 corresponded to subcategory 4a, 69 patients to subcategory4b, 85 patients to subcategory 4c and 114 patients to category 5.
In subcategories 4a and 4b benign lesions predominated and in subcategory 4c and category 5, malignant lesions predominated.
The VPP for breast cancer obtained were 7%, 48%, 84% and 98% for subcategories 4a, 4b, 4c y category 5 respectively.

Conclusions

The investigation showed that the results of the PPV, the quality and effectiveness of the work carried out in the Breast Center of the Austral University Hospital are within the international parameters.

Key words

breast-male-carcinoma

Introduccion

El cáncer de mama en Argentina es el tumor maligno más frecuente en las mujeres, con más de 21.000 casos por año, equivalentes al 7% de todos los tumores malignos del total de dicha población y aproximadamente al 30% de los cánceres femeninos.[1]

La introducción del BI-RADS® como método de descripción de las lesiones y su categorización[2,3], permitió homogeneizar los informes y categorizar las lesiones según el grado de sospecha de malignidad con un determinado Valor Predictivo Positivo (VPP).[4]

El VPP indica qué tan capaces son los métodos utilizados para la detección del cáncer de mama.[5] El VPP aplicado al BI-RADS® y sus diferentes categorías, es orientativo del resultado de la anatomía patológica.[6,7] La concordancia entre las características de las imágenes, su categorización en el BI-RADS® y el resultado de la anatomía patológica pasaron a ser fundamentales en el accionar de cada especialista en diagnóstico por imágenes.

La primera edición del BI-RADS® se publicó en el año 1992 por el Colegio Americano de Radiología (ACR, American College of Radiology). En la cuarta edición de BI-RADS® (año 2003) se subcategorizó la categoría 4. En la quinta y última edición del BI-RADS® (año 2013) se agregó un capítulo especialmente dedicado a la auditoría de los resultados y su interpretación (indica cómo realizar la recolección de los datos para realizar un análisis de los resultados obtenidos).

A partir de lo expuesto, surgió el interés en revisar los métodos por los cuales se llega al diagnóstico de cáncer de mama, para determinar la calidad y efectividad del trabajo realizado en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, mediante la correlación entre las diferentes categorizaciones del BI-RADS®, el resultado de la anatomía patológica y el cálculo del respectivo VPP.

Material y metodo

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional sobre la base de datos del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, de los registros de las punciones realizadas bajo guía ultrasonográfica desde junio de 2014 a mayo de 2017.

Se seleccionaron las pacientes de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: pacientes estudiadas por mamografía, ecografía o resonancia (al menos uno de estos métodos), con categorización final de BI-RADS® 4 o 5 y biopsiadas con guía ecográfica exclusivamente.

Una vez obtenido el listado de las pacientes seleccionadas, se recompilaron los resultados anatomopatológicos de las mismas, tal como se describe a continuación.

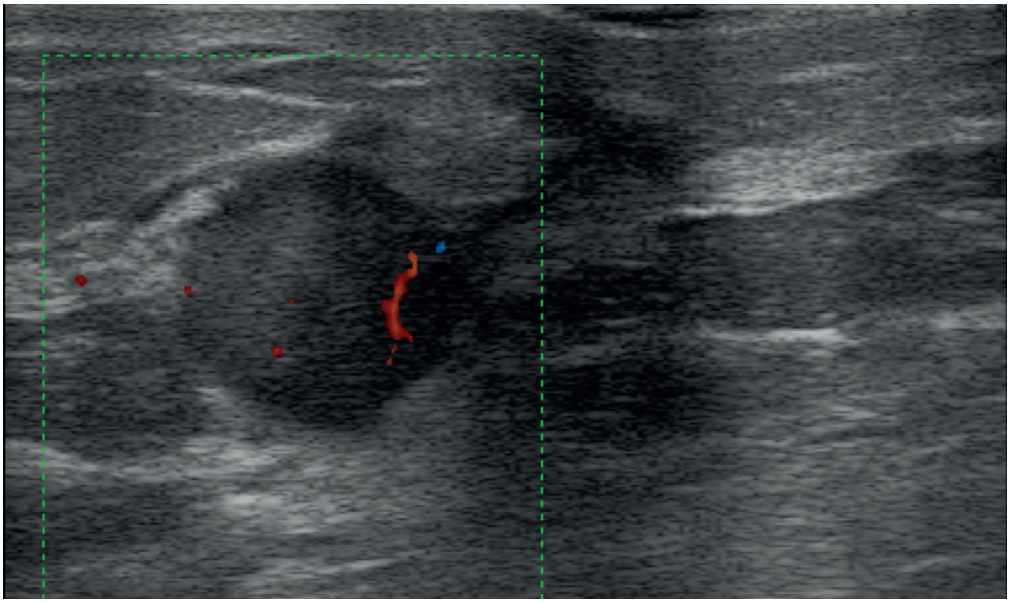
Imágenes mamarias

Las imágenes obtenidas fueron incidencias de rutina, de ser necesario se realizaron magnificaciones, focalizaciones y ecografías hasta obtener una categorización final de BI-RADS® 4 o 5.

Técnica de biopsia

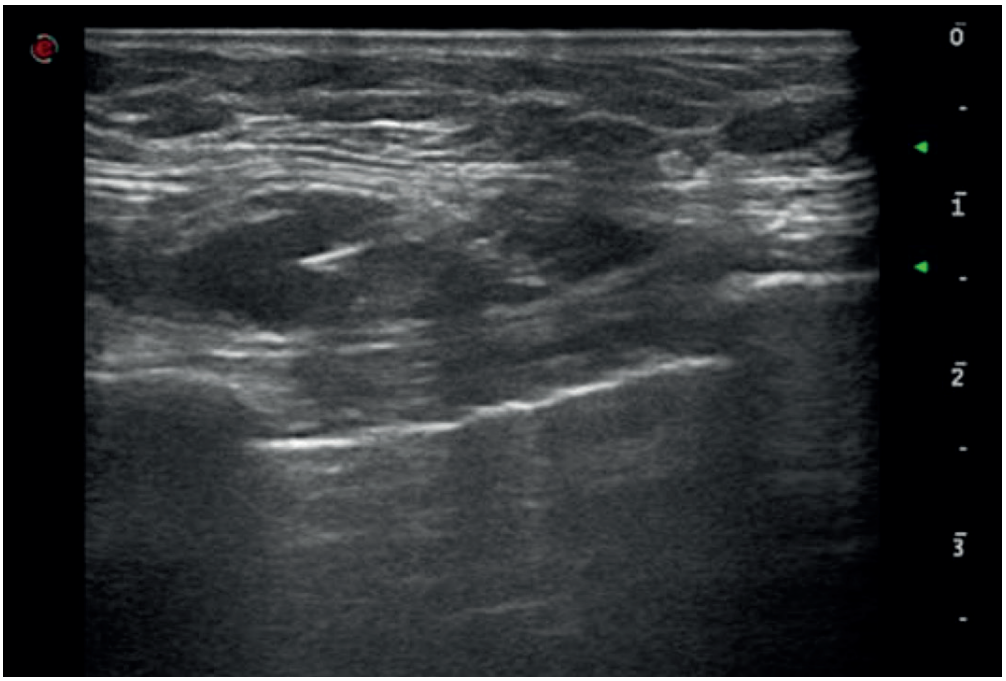
Las biopsias fueron realizadas por médicos radiólogos con amplia experiencia en imagenología mamaria y en obtención de las muestras. Todas las muestran fueron realizadas con ecógrafos Esaote, My Lab 70, X Vision, con transductores lineales de hasta 18MHZ (Figura 1).

Figura 1. Nódulo mamario evaluado bajo ecografía, con transductor lineal



Se utilizaron agujas Pro·Mag TM® de corte semiautomático de único disparo, de 14 G, de 10 cm de longitud y con muesca para toma de biopsia de 19mm (Figura 2).

Figura 1. Nódulo mamario evaluado bajo ecografía, con transductor lineal



Resultado anatomopatológico

A través del uso del número de historia clínica se accedió a los resultados de la anatomía patológica de las pacientes, siendo clasificadas en 3 categorías: maligno, benigno y de alto riesgo, utilizando la sección de diccionario del BI-RADS® como guía para la misma.[2]

Análisis estadístico

Se presenta el promedio junto con el desvío estándar (DE) para describir la edad de las pacientes incluidas en el estudio y frecuencias absolutas junto con los porcentajes para el resto de los datos analizados. Se calculó el VPP dentro de cada categoría considerada de BI-RADS®, como el cociente entre la cantidad de casos con anatomía patológica maligna y el total de casos en la correspondiente categoría multiplicándolo luego por 100.

Resultados

Se incluyeron 491 biopsias que cumplieron con los parámetros establecidos previamente, con una edad promedio (DE) de 47,6 años (12,5 años).

Del total de los casos, un 50,71% fueron lesiones benignas y un 47,66% correspondieron a patología maligna. Sólo un 1,67% fueron lesiones de alto riesgo.

Dentro de lo clasificado como maligno, se observa que un 5,55% corresponde a cáncer in situ (n=13 pacientes) y el resto a cánceres infiltrantes (n=221).

Entre los casos evaluados pre-biopsia por los diferentes métodos de imágenes, se observa que un alto porcentaje de casos corresponde a la subcategoría 4a (45,42%; n=223 pacientes) y la subcategoría con menor porcentaje fue la 4b (14,05%; n=69 pacientes) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los casos evaluados según clasificación BI-RADS® obtenida en los estudios de diagnóstico por imágenes.

Clasificación	n	%
4a	223	45.42
4b	69	14.05
4c	85	17.31
5	114	23.22
Total	491	100.00

De la misma forma, se observa que un mayor porcentaje corresponde a punción de nódulos (89,40%) y un menor porcentaje corresponde a áreas heterogéneas (10,60%).

Con respecto al análisis de los resultados en forma separada para cada categoría, al correlacionarlos con los resultados obtenidos mediante la anatomía patológica, se puede destacar claramente que las subcategorías 4c y categoría 5 son las que presentan los VPP más altos. En la subcategoría 4c el VPP resulta 84,71%, mientras que en

la categoría 5 alcanza el 98,25% (Tabla 2). El VPP de la subcategoría 4a es de 7,17%, mientras que la subcategoría 4b presenta un VPP de 49,27%.

Como es de esperar, se puede observar que el porcentaje de benignidad es alto en la subcategoría 4a (90,58%) mientras que este porcentaje va en descenso hacia la categoría 5 (1,75%). Lo contrario ocurre con el porcentaje de los casos con resultado de malignidad siendo considerablemente bajos en la subcategoría 4a (7,17%) y altos en las subcategorías 4c (84,70%) y categoría 5 (98,24%) (Tabla 2).

Tabla 2. Casos evaluados según clasificación BI-RADS ® obtenida en los estudios de diagnóstico por imágenes y resultado de la anatomía patológica.

Clasificación de BI-RADS ®	Resultado de la anatomía patológica			Total
	Benigno	Alto riesgo	Maligno	
4a	202	5	16	223
	90.58%	2.24%	7.17%	
4b	34	1	34	69
	49.28%	1.45%	49.28%	
4c	11	2	72	85
	12.94%	2.35%	84.71%	
5	2	0	112	114
	1.75%	0.00%	98.25%	
Total	249	8	234	491

Las lesiones de alto riesgo son más frecuentes en las subcategorías 4a considerando que es una de las subcategorías con mayor cantidad de pacientes y quizás en relación a su apariencia a nivel imagenológico que son más frecuentes en esta categoría.

Discusion

Los especialistas en diagnóstico por imágenes, al utilizar el sistema de BI-RADS® para asignarle a una imagen una categoría o subcategoría, deben considerar el VPP de cada una de ellas porque debe existir una correlación entre las características de las imágenes, la consecuente categorización de BI-RADS® y el resultado de la anatomía patológica; ya que el VPP aumenta a medida que aumenta la categorización de BI-RADS®.

La categoría 4 de BI-RADS®, posee mucha variabilidad, ya que el VPP está entre el 2 y el 98%, por lo que está indicada la biopsia (salvo contraindicación clínica). Dada esta amplitud, la subcategorización de la misma (en la 4ta edición de BI-RADS®, año 2003) se tornó en una herramienta útil para reducir la misma y tener más certezas con respecto al resultado de la anatomía patológica, minimizando así la realización de procedimientos innecesarios a las pacientes o planificar su tratamiento en forma correcta.[8,9]

De esta forma, en la subcategoría 4a (VPP >2 y <10%), un resultado benigno está aceptado y el seguimiento de la paciente está admitido como conducta a seguir.

En cambio, en la subcategoría 4b (VPP >10 y <50%) la sospecha de malignidad es moderada y al obtener un resultado de benignidad, se debe discutir y rever la correlación imagenológica/anatomopatológica.

Por último, en la subcategoría 4c (VPP >50 y <94%) hay una alta sospecha de malignidad, por lo que la obtención de un resultado de benignidad se considera un caso de discordancia entre la imagen y la anatomía patológica, por lo cual se recomienda la revisión del caso por los especialistas involucrados para discutir si es necesaria la biopsia quirúrgica.[10]

En forma global, el VPP de la categoría 4, obtenido en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, es del 32%, en coincidencia con lo establecido en BI-RADS® y con el estudio de Orel y col.[7] En la subcategoría 4ª se obtuvo un 7,17% de VPP, en la 4b un 49,27% de VPP y en la 4c un 84,70%. Estos resultados están en los rangos establecidos por el ACR BI-RADS ®[2], cercanos a los obtenidos por Torres-Tabanera y col (11) y a los obtenidos por Bonino y col.[12]

La categoría 5 de BI-RADS® posee un VPP mayor al 95%, por lo cual también esta indicada la biopsia (excepto por contraindicaciones clínicas) y un resultado negativo es considerado un resultado discordante y recomendándose repetir la biopsia o realizar una biopsia por escisión.[10,13] En este estudio, en la categoría 5, el Centro Mamario del Hospital Austral obtuvo un VPP de 98% y con los dos casos con resultado discordante, se revisó la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, obteniendo como resultado de la misma una mastitis granulomatosa y un tumor phillodes benigno (anatomía patológica definitiva).

Conclusion

La introducción del BI-RADS®, como sistema estándar para describir las lesiones, unificar el léxico y comunicar los resultados, ha sido un gran aporte para los médicos intervinientes en la patología mamaria. Su utilización lleva una curva de aprendizaje que es necesaria para la correcta categorización de cada paciente, considerando que la categorización BI-RADS® debe estar siempre presente al final de los informes de los diferentes métodos de Diagnóstico por Imágenes.

Los VPP miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Son probabilidades del resultado, es decir, dan la probabilidad de padecer una enfermedad una vez asignada la categoría de BI-RADS® según las características de las imágenes obtenidas y en correlación posterior con la anatomía patológica.

Las biopsias percutáneas son procedimientos mínimamente invasivos, con grandes beneficios para la terapéutica de la paciente, ya que con los resultados de la anatomía patológica se determina la cirugía óptima de ser necesaria.

La investigación demostró que los resultados de los VPP, la calidad y efectividad del trabajo realizado en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral se encuentran dentro de los parámetros internacionales.

Se pudo comprobar que las subcategorías 4a, 4b y 4c son indispensables para el manejo terapéutico adecuado de las pacientes, con los consecuentes beneficios para las mismas y para las instituciones, en coincidencia con lo expresado por la literatura internacional.

Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer, Estadísticas e Incidencia. https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia, consultado en enero 20, 2020 ◄

2. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 5ta Edicion. *American College of Radiology* 2013. Ediciones Journal ◄◄◄

3. D'Orsi Ci. The American College of Radiology mammography lexicon: an initial attempt to standardize terminology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):779-780 ◄

4. Quintana Rodríguez I, Lopez Barrera M, Quiros Cebria A, Martin Arganda L, Pineda Nuñez L, Moyano Caliente S. Valor predictivo positivo de las subcategorías BIRADS ® 4 y 5 en el diagnostico de cáncer de mama: análisis de 350 lesiones. *SERAM* 2014/S-1087 ◄

5. Liberman L, Abramson A, Squire F, Glassma J, Morris E, Dersha D. The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features and Final Assessment Categories. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 171: 35-40 ◄

6. Lacquement M, Mitchell D, Hollingsworth A. Positive Predictive Value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Collsurg* 1999; 198 (1): 34-40.◄

7. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a Predictor of Malignancy 1. *Radiology.* 1999; 211 (3):845-50 ◄◄

8. Eleazaby M, Li G, Bhargavan-Chaltfield M, Burnside E, DeMartini W. ACR BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions in Diagnostic Mammography:Utilization and Outcomes in National Mammography Database. *Radiology* 2018; 287(2):416-422 ◄

9. Lazarus E, Rainiero MB; Scheepps b; Koelliker SL; Livingston LS: BI-RADS lexicón for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology.* 2006; 239 (2): 385-391 ◄

10. Cardeñosa Gilda, Diagnóstico por imágenes de la mama un enfoque clínico ediciones Journal, 2011 ◄

11. Torres-Tabanera M, Cárdenas-Rebollo JM, Villar-Castaño P, et al. Analysis of the positive predictive value of the subcategories of BI-RADS® 4 lesions: preliminary results in 880 lesions [in Spanish]. *Radiologia* 2012; 54(6):520–531

12. Bonino Lavista F, Palazuelos G, Trujillo S, Romero Javier. Evaluación de los valores predictivos positivos en las subcategorias BI-RADS ® de biopsias percutáneas y comparación con los valores ACR BI-RADS ® 5ta Edición. *Rev. Imagenol.* 2da Ep. Jul/Dic 2017 XXI (1): 05-10 ◄

13. Wiratkapun C, Lertsithichai P, Wibulpholprasert B. positive predictive value of breast cancer in lesions categorized as BI-RADS® category 5. *Jm Med Assoc Thai* 2006;89 (8): 1253-9 ◄

Agradecimientos

Al Dr. Roberto R. Manson y a Carolina Manson por su colaboración en la traducción del resumen.

Debate

Dr. Uriburu: Felicitaciones Dra. por su prolijo trabajo y presentación. Me gustaría hacer un par de consideraciones. Muy oportuno y no está de más recordar el tema de la discordancia entre la imagen, sobre todo en la anatomía patológica, como bien mencionó la Dra., un informe de anatomía patológica benigna en un BIRADS 4C es una discordancia y eso tiene que ir directamente a reclusión o cirugía. Está muy bien y oportuno también la recomendación de esto que por ahí es una categoría menor, tal vez no de discordancia, pero encontrarnos con una anatomía patológica benigna en el BIRADS 4B eso no llega a la categoría de discordancia pero sí por lo menos merece discutirse y conversar el caso entre el mastólogo, imagenólogo y el patólogo. Posiblemente no vayan todos esos casos a cirugía, tal vez ni siquiera la mayoría, pero merecen discutirse. Me pareció muy oportuno hacer esta diferenciación. En definitiva creo que es un trabajo muy prolijo, muy conciso, que cumple sus objetivos. No hay más que una buena auditoría interna que todos los centros de imágenes deberían realizar para autoevaluar sus resultados, sus diagnósticos y sus categorizaciones.

Dra. Dellacanónica: Muchísimas gracias Dr.

Conocimientos y prácticas actuales sobre cáncer de mama, preservación de la fertilidad y embarazo. Encuesta a los miembros de la Sociedad Argentina de Mastología.

*Dra. Alejandra García**, Dra Gabriela Candás**, Dra. Agustina Bemi*, Dr. Héctor Daniel Vuoto**, Dr. Ernesto Korbenfeld***, Dr. Juan Isetta**, Dr. Lucas Cogorno**, Dra. Agustina González Zimmermann**, Dra. Marcia Sigal**, Dr. Santiago Acevedo**, Dr. Martín Naveira***, Dra. María Delfina Ocampo*, Dr. Juan Luis Uriburu****.*

Resumen

Introducción

Debido al retraso de la maternidad, es probable que las mujeres jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama (CM) no hayan completado su proyecto de maternidad al momento del diagnóstico y estén interesadas en su fertilidad futura y podrían enfrentarse también a un cáncer de mama asociado al embarazo. El objetivo del trabajo fue analizar la práctica actual, de los miembros de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM), sobre preservación de la fertilidad y embarazo.

Material y método

Se realizó una encuesta por correo electrónico. Respondieron 231 miembros.

Resultados

La frecuencia con la que abordan el impacto del tratamiento oncológico en la fertilidad de las pacientes jóvenes y las derivan, fue ¨siempre¨ y ¨casi siempre¨ en 84,4% y 74,5% respectivamente. El 73,6% afirmó que el embarazo luego del CM no empeora el pronóstico. El

* Fellow del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

** Médico de Staff del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

*** Médico de Staff del Servicio de Oncología. Hospital Británico de Buenos Aires.

**** Jefe del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Responsable de correspondencia: Dra. Alejandra M. García. Médica de Staff del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. CABA.

Correo electrónico:

algarcia@hbritanico.com.ar

70,1% consideró seguro el uso de radiocoloides para identificar el ganglio centinela durante el embarazo. Encontramos una diferencia significativa en las respuestas de los profesionales pertenecientes a una UM.

Conclusiones

El nivel de conocimiento es similar al de otras encuestas. La pertenencia a una unidad de mastología se asoció a un mejor nivel de actualización. Es necesario seguir trabajando en la capacitación de los profesionales.

Palabras Clave

cáncer de mama, embarazo, preservación de la fertilidad, encuesta, conocimiento médico.

Abstract

Introduction

Due to delayed motherhood, young women diagnosed with breast cancer (BC) are likely to have not completed their maternity project at the time of diagnosis, are interested in future fertility and may also face pregnancy-associated breast cancer. The aim of this study was to analyze the current practice of the Argentine Society of Mastology (SAM) members, on fertility preservation and pregnancy.

Material and method

An email survey was conducted. 231 members responded.

Results

The frequency with which respondents discuss the impact of cancer treatment on fertility among young patients and referral was “always” and “almost always”, 84.4% and 74.5% respectively. 73.6% considered

pregnancy after BC does not worsen the prognosis. 70.1% used radiocoloids to identify sentinel node during pregnancy. We found a significant difference in the responses of professionals belonging to a Breast Unit.

Conclusions

The level of knowledge is similar to that of other surveys. Working within a Breast Unit was associated with a better level of knowledge. Further work is needed in the training of professionals.

Key words

breast cancer, pregnancy, fertility preservation, survey, medical knowledge.

Introduccion

En Argentina la incidencia de cáncer de mama (CM) de acuerdo a la edad según un estudio colaborativo publicado en el 2016 que incluyó 1732 pacientes fue de 1,1% en menores de 30 años, 7,4% entre 30 y 39 años y 8,5% entre 40 y 44 años.[1] Según una reciente publicación con datos del Registro de Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM), el 10,4% de los carcinomas infiltrantes correspondieron a mujeres jóvenes.[2] En la estadística del Hospital Británico de Buenos Aires publicada en 2018, que incluyó 3532 pacientes operadas de cáncer de mama entre 1998 y 2014, 3,3% eran ≤35 años.[3] Cifras similares fueron publicadas por distintos centros en nuestro país.[4-6]

Desde mediados de 1990 la incidencia de CM en mujeres menores de 50 años ha ido en ascenso, 0,2% por año.[7] Globalmente las muertes por cáncer de mama han ido en descenso desde finales de la década del 80 tanto en mujeres jóvenes como mayores pero este descenso no ha sido tan pronunciado en las primeras.[8]

Debido al aumento en la supervivencia de las pacientes y al retraso de su maternidad por motivos personales y sociales, es probable que las mujeres jóvenes con diagnóstico de CM no hayan completado su proyecto de maternidad al momento del diagnóstico y estén interesadas en su fertilidad futura y podrían enfrentarse también a un cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE).

Los primeros médicos en tomar contacto con estas pacientes, ya sean mastólogos, ginecólogos u oncólogos requieren conocer las necesidades y características particulares de esta población, para brindarles la mejor calidad de atención. Son los que tendrán la posibilidad de hacer una derivación oportuna con el especialista en medicina reproductiva así como elegir las mejores estrategias terapeúticas en aquellas con diagnóstico de CMAE para llevar este a término, sin comprometer la seguridad oncológica de la madre ni la vitalidad y el normal desarrollo del feto.

Hoy existen guías internacionales que ofrecen distintos algoritmos para el manejo de pacientes jóvenes con tratamiento oncológico que deseen preservar su fertilidad[8-10] así como para el manejo del cáncer de mama durante el embarazo,[11,12] con el objetivo de aportar la evidencia que se dispone hasta el momento para apoyar la práctica médica.

De acuerdo con las guías de ASCO, NCCN y ESMO[9-11] durante la consulta de la paciente pre-menopaúsica con CM se debería incluir la consejería en cuanto a preservación de la fertilidad (PF) antes del inicio de los tratamientos y ninguna paciente debiera ser excluida.

El conocimiento médico sobre estos temas es objeto de interés, por lo que en distintos países se han realizado encuestas sobre el mismo, con el fin de obtener información para brindar capacitación médica y así mejorar el consejo y la atención de las pacientes.[13-16]

Es por ello que decidimos realizar una encuesta con el objetivo de analizar los conocimientos y la práctica actual sobre preservación de la fertilidad y embarazo entre los miembros de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM).

Material y metodo

Se realizó una encuesta (Apéndice 1) que se envió por correo electrónico a los 743 miembros de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM). La misma se envió en tres oportunidades: 31 de julio, 25 de octubre y 17 de diciembre de 2019. Se recibieron 231 respuestas.

La participación fue anónima y voluntaria, el consentimiento quedó implícito en el momento de elegir ingresar en el link una vez leído el mail de explicación indicando el contenido de la misma. (Apéndice 2).

El diseño de la encuesta se basó en la realizada por Lambertini y cols en 2017.[16] La misma fue modificada y adaptada, se dividió en 4 sec-

ciones. Una primera sección con 12 preguntas generales con datos demográficos, número de pacientes atendidas y su interés sobre el tema abordado. Una segunda sección con 11 preguntas sobre CM y preservación de la fertilidad. Tercera sección con 6 preguntas sobre embarazo luego del CM y por último una cuarta sección con 11 preguntas sobre CMAE.

Se realizó un subanálisis de las respuestas tomando en consideración la pertenencia, o no, del encuestado a una unidad de mastología (UM) y si éstas estaban acorde a la evidencia publicada. Para ello se seleccionaron 18 preguntas de relevancia clínica.

Análisis estadístico. Las variables categóricas se describen con el recuento numérico y el porcentaje de cada categoría. Para comparar proporciones se utilizó el test de Chi cuadrado con corrección de Mantel Haenszel. Se acepta como nivel de significación estadística un valor de p <0,05. Para hacer los cálculos se utilizó el programa OpenEpi versión 3.01.

Según nuestro conocimiento es la primer encuesta nacional que aborda el manejo y prácticas actuales del cáncer de mama, preservación de la fertilidad y embarazo, por parte de los profesionales, miembros de la SAM, a cargo de la atención de estas pacientes.

Resultados

Se obtuvieron 231 respuestas, lo que representa el 31,1% del total de miembros de la SAM.

- Características demográficas de los encuestados (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los encuestados.

UM: Unidad de Mastología, SAM: Sociedad Argentina de Mastología, CMAE: cáncer de mama asociado al embarazo.

	n	%
Población total	**231**	**100%**
Edad		
20 a 29 años	4	1,7%
30 a 39 años	70	30,3%
40 a 49 años	81	35,1%
50 a 59 años	42	18,2%
60 o mayores	34	14,7%
Género		
Mujeres	127	55%
Hombres	104	45%

El 65,4% presentó un rango de edad entre 30 y 49 años. El 67,1% fueron mastólogos y el 19,5% ginecólogos. El 61,5% no pertenece a una Unidad de Mastología (UM) acreditada por la SAM. El 42,9% (n: 99) encuestados trabaja en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 26,8% (n: 62) en Provincia de Buenos Aires, 13,4% (31) en las provincias del Centro, 5,6% (n: 13) en la Patagonia, 3,9%

Especialidades		
Mastología	155	67,1%
Ginecología	45	19,5%
Imagenología	20	8,6%
Oncología	4	1,7%
Cirugía General	5	2,2%
Anatomía patológica	2	0,9%
Condición de membresía		
Titular	128	55,4%
Adherente	92	39,8%
Honorario	8	3,5%
Vitalicio	2	0,9%
Sin respuesta	1	0,4%
Lugar de práctica habitual		
Hospital/Sanatorio	69	29,9%
Consultorio privado	37	16%
Ambos	124	53,7%
Otro	1	0,4%
Años de ejercicio		
1 a 5 años	34	14,7%
6 a 10 años	40	17,3%
11 a 15 años	41	17,8%
16 a 20 años	33	14,3%
Más de 20 años	83	35,9%
Trabaja en una UM certificada/acreditada por la SAM		
Si	89	38,5%
No	142	61,5%
Pacientes < 40 años que atiende de forma ANUAL		
Menos de 10	90	39%
10 a 50	112	48,5%
Más de 50	29	12,5%
Pacientes con CMAE que atendió en los últimos 10 años		
Ninguna	25	10,8%
1 a 5	123	53,2%
6 a 10	57	24,7%
Más de 10	26	11,3%
Interés en recibir información sobre la temática abordada		
Si	216	93,5%
No	6	2,6%
Tal vez	9	3,9%
Interés en asistir a un curso sobre la temática abordada		
Si	167	72,3%
No	15	6,5%
Tal vez	49	21,2%

(n: 9) en las provincias del Noroeste Argentino, 3,5% (n: 8) en las provincias del Noreste Argentino, 2,6% (n: 6) en las provincias de Cuyo y 1,3% (n: 3) no respondieron la pregunta.

El 93,5% de los médicos consultados refirió que le interesaría recibir información sobre la temática abordada en la encuesta.

- Módulo sobre preservación de la fertilidad

La frecuencia con la que abordan el impacto del tratamiento oncológico sobre la fertilidad de las pacientes jóvenes fue "siempre" y "casi siempre" en 195 encuestados (84,4%). Figura 1. Por otro lado, la frecuencia con la que derivan a estas pacientes a una consulta con el especialista en fertilidad fue "siempre" y "casi siempre" 172 (74,5%). Figura 2.

En 134 casos se obtuvo respuesta sobre las razones más frecuentes por las cuales no fueron derivadas: la paciente no lo desea 74 (55,2%), factores relacionados a la paciente: edad, paridad, estado marital, pronóstico del cáncer 48 (35,8%), no cuenta con especialistas en fertilidad en su ámbito de trabajo 44 (32,8%) y falta de información sobre las técnicas disponibles 12 (8,9%). Figura 3.

Figura 1. Abordaje del impacto del tratamiento oncológico en la fertilidad futura.

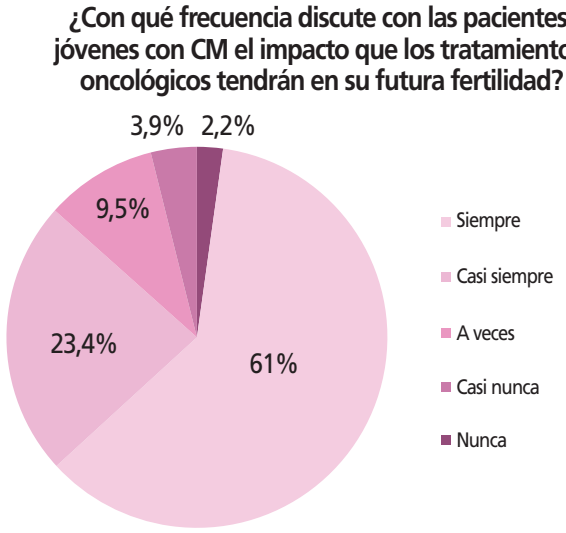
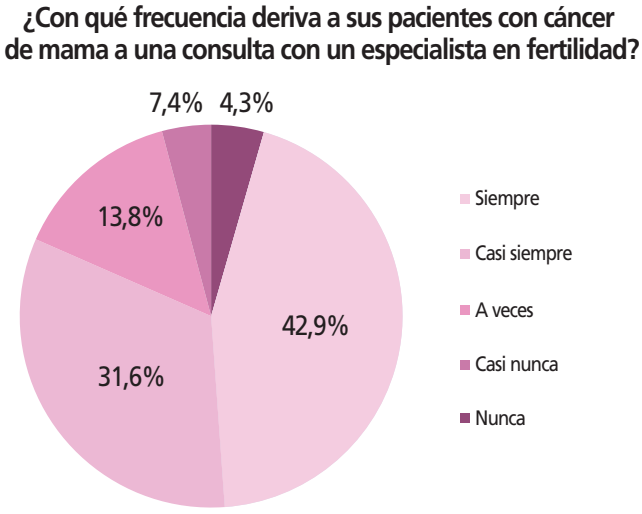
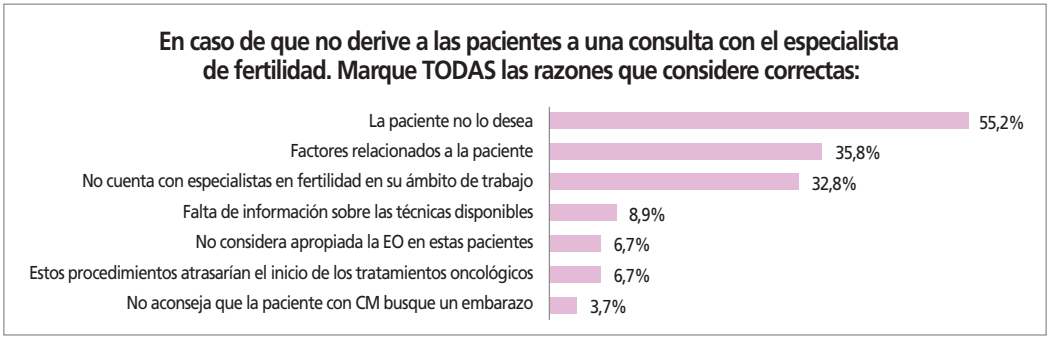


Figura 2. Frecuencia de derivación al especialista en fertilidad.



CM: cáncer de mama.

Figura 3. Motivos por los cuales no deriva a todas las pacientes al especialista en fertilidad. (n: 134)

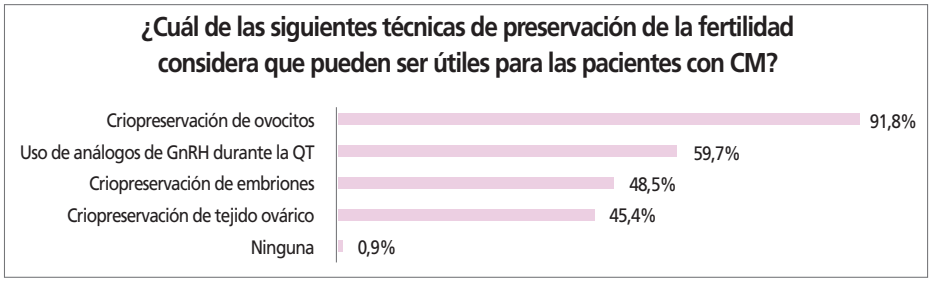


EO: estimulación ovárica, CM: cáncer de mama.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al evaluar el abordaje del impacto del tratamiento oncológico en la fertilidad (p 0,7) y derivación (p 0,9), según la especialidad del encuestado: mastólogo: discuten siempre o casi siempre 91% y derivan 80%; ginecólogo: 93,3% y 77,8% y oncólogo: 100% y 75% respectivamente.

Con respecto a las técnicas de preservación de la fertilidad, la mayoría consideró útil la criopreservación de ovocitos 212 (91,8%). Figura 4.

Figura 4. Conocimiento sobre la utilidad de las distintas técnicas de perservación de la fertilidad en las pacientes con CM.



CM: cáncer de mama, QT: quimioterapia.

Las respuestas con respecto a la seguridad de la estimulación ovárica (EO) y el impacto de los tratamientos oncológicos en la fertilidad se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Preservación de la fertilidad

	SI	NO	SPT
La EO es considerada segura en todas las ptes con CM	110 (47,6%)	56 (24,3%)	65 (28,1%)
La EO es considerada segura en las ptes con CM RE+	105 (45,5%)	52 (22,5%)	74 (32%)
La EO es considerada segura en las ptes que realizarán QT neoadyuvante	125 (54,1%)	31 (13,4%)	75 (32,5%)
La EO en ptes con diagnóstico de CM deberían incluir letrozol o tamoxifeno	130 (56,3%)	22 (9,5%)	79 (34,2%)
El uso de análogos durante la QT podría ofrecerse a todas las pacientes premenopáusicas con CM que deseen preservar su fertilidad independiente de RE	150 (64,9%)	28 (12,2%)	53 (22,9%)
El efecto de la QT en la fertilidad futura depende de la edad, las drogas y dosis utilizadas	202 (87,5%)	7 (3%)	22 (9,5%)
El riesgo de amenorrea post QT es mayor en las mujeres <30 años comparado con las >40 años	41 (17,7%)	157 (68%)	33 (14,3%)

EO: estimulación ovárica, CM: cáncer de mama, RE: receptores de estrógeno, QT: quimioterapia, SPT: sin posición tomada.

- Módulo sobre embarazo luego del cáncer de mama

Las respuestas sobre este módulo se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Embarazo luego del cáncer de mama.

	SI	NO	SPT
El embarazo luego del CM aumenta el RR	32 (13,9%)	170 (73,6%)	29 (12,5%)
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en los primeros dos años de dx	77 (33,3%)	112 (48,5%)	42 (18,2%)
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en RE+	33 (14,3%)	146 (63,2%)	52 (22,5%)
Se considera seguro interrumpir transitoriamente la HT luego de 18 a 30 meses para permitir un embarazo	123 (53,3%)	46 (19,9%)	62 (26,8%)
La lactancia luego del CM se considera segura	187 (80,9%)	12 (5,2%)	32 (13,9%)
Las TRA son consideradas seguras en las pacientes que tuvieron un CM	139 (60,2%)	25 (10,8%)	67 (29%)

CM: cáncer de mama, RR: riesgo de recurrencia, dx: diagnóstico, RE: receptores de estrógeno, HT: hormonoterapia, TRA: técnicas de reproducción asistida, SPT: sin posición tomada.

Al evaluar el riesgo que representa el embarazo luego del CM el 73,6% de los encuestados afirmó que este no aumenta, el 48,5% y el 63,2% consideró que tampoco lo hace dentro de los dos primeros años del diagnóstico ni cuando la enfermedad era receptor estrogénico (RE) positivo respectivamente.

El 53,3% respondió que sería seguro interrumpir transitoriamente la hormonoterapia (HT) luego de 18 a 30 meses para buscar un embarazo.

- Módulo de cáncer de mama asociado al embarazo

Las respuestas sobre este módulo se encuentran en la tabla 4.

Tabla 4. Cáncer de mama asociado al embarazo.

	SI	NO	SPT
El CMAE, aún tratado de forma adecuada, tiene peor pronóstico	78 (33,8%)	140 (60,6%)	13 (5,6%)
En las pacientes dx durante las 28 y 33 semanas, se indica un PP	69 (29,9%)	135 (58,4%)	27 (11,7%)
Se puede utilizar la Mx con protección abdominal	219 (94,8%)	9 (3,9%)	3 (1,3%)
Se puede considerar, de acuerdo al caso, la cirugía conservadora	202 (87,5%)	20 (8,6%)	9 (3,9%)
La BGC con azul patente se puede realizar, de acuerdo al caso	39 (16,9%)	172 (74,4%)	20 (8,7%)
La BGC con radiocoloides se puede realizar, de acuerdo al caso	162 (70,1%)	45 (19,5%)	24 (10,4%)
La RT durante el embarazo es segura	6 (2,6%)	203 (87,9%)	22 (9,5%)
La QT se puede usar de forma segura en cualquier trimestre	5 (2,2%)	213 (92,2%)	13 (5,6%)
La QT se puede usar de forma segura a partir del segundo trimestre	179 (77,5%)	22 (9,5%)	30 (13%)
La HT se puede usar de forma segura	8 (3,5%)	194 (84%)	29 (12,5%)
El tratamiento anti-Her2 se puede usar de forma segura	12 (5,2%)	162 (70,1%)	57 (24,7%)

CMAE: cáncer de mama asociado al embarazo, dx: diagnosticadas, PP: parto pretérmino, Mx: mamografía, BGC: biopsia de ganglio centinela, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, SPT: sin posición tomada.

El 33,8% de los encuestados respondió que el CMAE, aún tratado de forma adecuada tiene peor pronóstico.

El 29,9% de los profesionales afirmó que a las pacientes diagnosticadas durante las 28 a 33 semanas de embarazo, se les indica un parto pretérmino para poder comenzar con el tratamiento oncológico.

Con respecto a las técnicas de identificación del ganglio centinela durante el embarazo, el 16,9% y el 70,1% consideró seguro el uso de azul patente y radiocoloides respectivamente.

Al evaluar la seguridad de los distintos tratamientos adyuvantes durante el embarazo vemos que el 77,5% consideró segura la quimioterapia (QT) a partir del segundo trimestre, el 84% no utiliza HT y el 70,1% tampoco las terapias anti-HER2.

- Evaluación de las respuestas según la pertenencia a una Unidad de Mastología (UM)

El 13,5% (n: 12) de los profesionales que trabajan en una UM no cuentan con especialistas en fertilidad en su ámbito de trabajo y el 22,5% (n: 32) de los que no se desempeñan en una UM tampoco, esta diferencia fue estadísticamente significativa (p 0,04).

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en aquellos profesionales que pertenecían a una UM en 11 de las 18 preguntas seleccionadas de acuerdo a la relevancia clínica. (Tabla 5)

Tabla 5. Evaluación de las respuestas según la pertenencia a una Unidad de Mastología (UM).

	UM SI (n: 89)	UM NO (n: 142)	
	Acorde ED	Acorde ED	Valor p
Frecuencia con la que discute	81 (91%)	114 (80,3%)	0.01
ASCO y BCY4 recomiendan abordar el tema del impacto de los ttos oncólogicos en toda paciente en edad fértil[9,8]	69 (77,5%)	103 (72,5%)	0.1
Frecuencia con la que deriva	48 (53,9%)	62 (43,7%)	0.06
BCY4 recomienda que toda mujer que esté interesada en preservar su fertilidad sea derivada al especialista[8]	47 (52,8%)	58 (40,8%)	0.03
La EO es considerada segura en todas las ptes con CM[37]	55 (61,8%)	70 (49,3%)	0.03
La EO es considerada segura en las ptes con CM RE+[37]	60 (67,4%)	70 (49,3%)	0.003
La EO es considerada segura en las ptes que realizarán QT neoadyuvante[37]	63 (70,8%)	87 (61,3%)	0.07
La EO en ptes con diagnóstico de CM deberían incluir letrozol o tamoxifeno[37]	72 (80,9%)	98 (69%)	0.02
El uso de análogos durante la QT podría ofrecerse a todas las pacientes premenopáusicas con CM que deseen PF independiente de RE[28]	44 (49,4%)	68 (47,9%)	0.4
	67 (75,3%)	79 (55,6%)	0.001
El embarazo luego del CM aumenta el RR. El embarazo luego del CM no incrementa el RR[38]	54 (60,7%)	69 (48,6%)	0.03
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en los primeros dos años de dx	60 (67,4%)	80 (56,3%)	0.04
El intervalo entre el dx de CM y el embarazo no parece impactar en el pronóstico de la pte[38]	55 (61,8%)	80 (56,3%)	0.2
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en RE positivos	71 (79,8%)	101 (71,1%)	0.07
El embarazo luego del CM no incrementa el RR incluso en RE+[38]	70 (78,6%)	92 (64,8%)	0.01
Se considera seguro interrumpir transitoriamente la HT luego de 18 a 30 meses para permitir un embarazo	79 (88,8%)	100 (70,4%)	0.0005
	81 (91%)	113 (79,6%)	0.01
Las guías BCY4 y Saint Gallen recomiendan un mínimo de 18 meses de HT antes de buscar un embarazo, aunque faltan datos prospectivos[8,30]	67 (75,3%)	95 (66,9%)	0.08
El CMAE, aún tratado de forma adecuada, tiene peor pronóstico			
El CMAE tratado de forma adecuada tiene igual pronóstico que en la no embarazada[39]			
En las ptes dx durante las 28 y 33 semanas, se indica un PP			
La guía de ESMO[11] y distintos autores[12,40] sugieren siempre que sea posible llevar el embarazo a término.			
La BGC con azul patente se puede realizar, de acuerdo al caso			
La guía de ESMO[11] y Loibl[12] contraindican el uso de azul patente durante el embarazo.			
La BGC con radiocoloides se puede realizar, de acuerdo al caso[11,12]			
La QT se puede usar de forma segura a partir del segundo trimestre [11,12]			
La HT se puede usar de forma segura			
El tamoxifeno es teratogénico y se encuentra contraindicado durante el embarazo[11,12]			
El tratamiento anti-Her2 se puede usar de forma segura			
El trastuzumab atraviesa la placenta a partir del segundo trimestre y se encuentra asociado a oligoamnios por lo que está contraindicado[11,12]			

UM: unidad de mastología, ED: evidencia disponible, EO: estimulación ovárica, ptes: pacientes, CMAE: cáncer de mama asociado al embarazo, dx: diagnosticadas, PP: parto pretérmino, Mx: mamografía, BGC: biopsia de ganglio centinela, RT: radioterapia, QT: quimioterapia.

Discusion

La fertilidad futura y la seguridad oncológica de una paciente con un embarazo luego del diagnóstico de CM son temas importantes para muchas mujeres jóvenes.[17] Es fundamental el conocimiento de los médicos que se ocupan de tratar a estas pacientes para brindar una adecuada información en el proceso de toma de decisiones y mejorar la calidad de atención.

Preservación de la fertilidad

En nuestra encuesta observamos que el 84,4% de los médicos tratantes abordan el impacto que el tratamiento oncológico tendrá sobre la fertilidad de las pacientes jóvenes; si bien es un porcentaje importante, fue menor a lo publicado por la literatura, que reporta valores entre 91,6% y 98%.[14-17]

La derivación al especialista en fertilidad ha evolucionado en el tiempo, en las encuestas realizadas por Quinn en 2009[13] y Forman en 2010[14] la misma se concretaba sólo en un 47% y 39%. La inclusión de este tema en las guías contribuyó seguramente a un cambio favorable tal como lo evidencia Adams en 2013[15], donde la derivación alcanzó un 67%, llegando a un 97% según Rosenberg en 2017.[17] En nuestro estudio en el 74,5% de los casos se realiza la derivación y si bien globalmente ha mejorado, continúa siendo subóptima.

Las causas más frecuentes por las cuales la derivación no se concretó, fueron que la paciente no lo deseaba (55,2%) y factores relacionados con la misma: edad, paridad, estado marital, pronóstico del cáncer (35,8%), similar a lo publicado por Lambertini[16] quien encontró que los factores relacionados a la paciente son la principal barrera para el acceso a la consulta con el especialista en fertilidad (53,8%). Sin embargo, de acuerdo a Forman y col.[14] estos factores no debieran privar a una paciente de ser informada sobre este tema.

Al evaluar las encuestas realizadas a pacientes por Ruddy[18] y Partridge[19], la fertilidad futura es un tema de gran preocupación, que incluso impacta en sus decisiones terapeúticas.[20,21] Por lo que llama la atención que una de las causas más frecuentes de no derivación sea que la paciente no lo desee. Cabe preguntarse cómo informamos sobre este tema, y cómo nuestras creencias, opiniones o falta de conocimiento impactan en esta decisión, ya que de acuerdo a lo publicado por Peate[22] el 75% de las pacientes basa su decisión en relación al consejo de su médico.

La ausencia de especialistas en fertilidad y la falta de información sobre las técnicas disponibles fueron otras causas de la falta de derivación, datos que coinciden con lo publicado por Lambertini (32,8% vs 28,2% y 8,9% vs 17,9%).[16]

Es alentador que el 93,5% de los encuestados desee recibir información sobre el tema y el 72,3% asistiría a un curso, similar a lo publicado por Forman.[14]

En el estudio realizado por Masciello[23] el 78% de los mastólogos prefiere diferir la discusión sobre PF para que sean los oncólogos quienes aborden este tema. Nosotros, en cambio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos profesionales intervinientes.

Casi la totalidad de los encuestados (91,8%) consideraron útil la criopreservación de ovocitos, una de las técnicas actualmente más recomendadas.[9] Sin embargo, se observa un desconocimiento de las distintas técnicas entre un 8,2 y 54,6%.

Casi la mitad de los encuestados no consideraron segura la EO o lo desconocían, especialmente en aquellas con CM RE positivo, similar al 43,2% publicado por Lambertini.[16] Con respecto a los protocolos de EO en las pacientes con CM el 56,3% afirmaron que éstos debían incluir letrozol o tamoxifeno, similar a lo descripto por Sanada y col[24] los cuales usaban inhibidores de aromatasa hasta en un 68,3% de las pacientes con CM. Se aguardan los resultados del trabajo prospectivo STIM trial (NTR4108) que confirme la seguridad de estos protocolos.[25]

El 64,9% consideró que el uso de análogos GnRH durante la QT podría ofrecerse a todas las pacientes premenopaúsicas con CM que deseen preservar su fertilidad, independientemente del estado de RE. Estudios randomizados[26,27] y metaanálisis[28], evaluaron la eficacia de este procedimiento aún en pacientes RE positivo. La guía de ASCO 2018[9] y el Consenso de CM en mujeres jóvenes (BCY4)[8] consideran que este método debe ser ofrecido a las pacientes que estén interesadas en PF y no puedan o no deseen utilizar otros métodos. Por su parte, Lambertini[28] sugiere que no serían excluyentes y que podría ofrecerse a pacientes que ya usaron otras técnicas de preservación. La supresión ovárica fue la estrategia más conocida 82,4% en la encuesta de Lambertini[16]; sin embargo, en nuestro estudio sólo el 59,7% la considera útil. Esto podría estar relacionado con la falta de cobertura de otras técnicas en algunos países.

No es necesario que todos los profesionales tengan un conocimiento profundo de cada uno de los procedimientos de PF. Pero sí se debe informar a la paciente en edad fértil que va a recibir un tratamiento oncológico, acerca de la seguridad y posibilidad de una consulta con un especialista en medicina reproductiva para que la asesore sobre las distintas opciones disponibles. Es importante reconocer a la paciente que desea preservar su fertilidad y lograr una rápida derivación.

Embarazo luego del cáncer de mama.

Al evaluar el riesgo que representa el embarazo luego del CM el 73,6% de los encuestados afirmó que este no aumenta, el 48,5% consideró que tampoco lo hace dentro de los dos primeros años del diagnóstico ni en enfermedad RE positivo 63,2%. Lambertini en su encuesta[16], informó datos similares 69,6%, 50,5% y 63% respectivamente. La evidencia actual sugiere que el embarazo luego de un CM no aumenta el riesgo de recaída.[8] Incluso el 60,2% de los profesionales consideró a las técnicas de reproducción asistida seguras en una paciente que tuvo CM, similar al 57,5% reportado por la literatura.[16]

El mejor momento para lograr un embarazo luego del diagnóstico de un CM, continúa siendo motivo de controversia, los expertos sugieren esperar dos años luego del diagnóstico para iniciar la búsqueda de un embarazo.[29]

En nuestra encuesta el 53,3% respondió que es seguro interrumpir transitoriamente la HT luego de 18 a 30 meses para permitir un embarazo, al igual que el 50,5% reportado por Lambertini.[16] Esta conducta es avalada por el Consenso BCY4[8] y Saint Gallen 2019[30], sin embargo, serán los resultados del estudio POSITIVE (IBCSG 48-14 NCT02308085) los que brindarán la respuesta sobre la seguridad de la misma.[31]

Cáncer de mama asociado al embarazo

A pesar de que el CMAE no representa un peor pronóstico para la mujer[12,32], el 33,8% de los encuestados respondió que sí, aún cuando es tratado de forma adecuada, similar al 31,5% reportado en la literatura.[16] El 29,9% afirmó que a las pacientes diagnosticadas durante las 28 a 33 semanas, se les indica un parto pretérmino para poder comenzar con el tratamiento oncológico, sin embargo, el mayor riesgo a tener en cuenta debe ser la prematurez, por lo que la mejor opción, siempre que sea posible, es realizar los tratamientos durante el embarazo y llevar este a término.[11,12]

De acuerdo a la evidencia actual, la biopsia de ganglio centinela es un procedimiento que puede realizarse de forma segura durante el embarazo.[11,12] Para el estudio deben utilizarse radiocoloides, tal como afirmó el 70,1% de los encuestados y no debe utilizarse azul patente como respondió el 74,4%, debido a las potenciales reacciones anafilácticas.[11,12,33]

Al evaluar la seguridad de los distintos tratamientos adyuvantes vemos que el 77,5% considera segura la QT a partir del segundo trimestre, lo que es correcto, ya que su uso durante el primer trimestre se asocia a malformaciones fetales y aborto.[11,12]

La radioterapia, HT y el tratamiento anti-Her2 deben ser evitados durante el embarazo como contestó el 87,9%, 84% y el 70,1% respectivamente. Lambertini[16] publicó números similares 76,6%, 76,2% y 61,9%.

Conocimientos según la pertenencia a una UM

Las UM se crearon para optimizar la calidad de atención de las pacientes a través de una mejor coordinación y comunicación entre las distintas disciplinas, para que los avances en el conocimiento se apliquen de manera uniforme, beneficiando tanto a las pacientes como a los profesionales que pertenecen a las mismas. La SAM, desarrolló en 2015[34], un programa de acreditación basado en guías internacionales.[35, 36]

En la encuesta realizada, se evidencia que pertenecer a una UM conlleva al enriquecimiento y actualización continua del conocimiento, ya que las respuestas de los profesionales que se desempeñan en las mismas, estuvieron acordes a la evidencia disponible[8,9,11,12,28,30, 37-40], siendo esto estadísticamente significativo.

Para realizar este trabajo se utilizó la base de datos de profesionales que posee la SAM y la tasa de respuesta fue de un 31,1%, semejante a otras encuestas publicadas sobre la misma temática.[13,41] Otra de las limitaciones del estudio sería el sesgo de selección, ya que es posible que solo aquellos profesionales interesados en estos temas decidieran contestarla.

La fortaleza radica en que es el primer estudio que nos permite valorar el conocimiento y las prácticas actuales en relación a estos temas en nuestro medio.

A partir de estos resultados podemos concluir que el nivel de conocimiento es equiparable a los datos presentados por otras encuestas. El hecho de pertenecer a una UM se asoció a un mejor nivel de actualización en este tema.

Es necesario seguir trabajando en la capacitación de los profesionales para facilitar la comunicación, información y guía de las pacientes en edad fértil que van a recibir un tratamiento oncológico, para que sean asesoradas en PF así como en la posibilidad de un embarazo luego del diagnóstico de CM y poder brindar una mejor atención a aquellas con cáncer de mama asociado al embarazo.

Referencias

1. Meiss Kress R.P, Chuit R, Novelli J.E. et al. Breast Cancer in Argentina: Analysis from a Collaborative Group for the Study of Female Breast Cancer. *J Can Epi Treat* 2016; 1(2): 5-16

2. Fabiano V, Mando P, Rizzo M. et al. Breast Cancer in Young Women Presents With More Aggressive Pathologic Characteristics: Retrospective Analysis From an Argentine National Database. *JCO Global Oncol.* 2020; 6:639-646

3. Vuoto HD, Sigal MS, Candás GB et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. Fronteras en Medicina. *Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires* 2018; 13(4): 197-202

4. Di Sibio AJ, Sánchez ML, González Zimmermann A, Santillán FB. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(114): 6-20

5. Crosbie ML, Ursino AS, Santiso N y Calissano MB. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(114): 32-45

6. Torrez Monrroy K, Ulloa Bevaqcua AL, Yaniuk M et al. Diferencias en el diagnóstico de cáncer de mama en menores de 40 años en tres sectores del sistema de salud. *Revista* Argentina de Mastología 2018; 37(135): 58-80

7. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67: 439-448

8. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A. H. et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Surg Oncol.* 2020. Epub ahead of print

9. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1994-2001

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Accesed May 26 of 2020. www.nccn.org

11. Peccatori FA, Azim Jr HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24(suppl 6):160-170

12. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1145-53

13. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H et al. Physician Referral for Fertility Preservation in Oncology Patients: A National Study of Practice Behaviors. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5952-57

14. Forman EJ, Anders CK and Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril* 2010; 94: 1652-6

15. Adams E, Hill E and Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *British Journal of Cancer.* 2013; 108, 1602–1615

16. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O. et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast* 2018; 42: 41-49

17. Rosenberg S.M, Gelber S, Gelber R.D. et al. Oncology Physicians' Perspectives on Practices and Barriers to Fertility Preservation and the Feasibility of a Prospective Study of Pregnancy After Breast Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017; 6(3): 429-34

18. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(11): 1151–6

19. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:4174-83

20. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10)

21. Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European centers. *Breast.* 2019; 47:85-92

22. Peate M, Meiser B, Friedlander M. et al. It's Now or Never: Fertility-Related Knowledge, Decision-Making Preferences, and Treatment Intentions in Young Women With Breast Cancer-An Australian Fertility Decision Aid Collaborative Group Study. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1670-1677

23. Masciello MC, Bartolomew AJ, Haslinger M et al. Physician Perspectives on Fertility Preservation Discussions with Premenopausal Breast Cancer Patients: Results from a Multihospital Health Care System. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10):3210-3215

24. Sanada Y, Harada M, Kunitomi C et al. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(10): 2021–2028

25. Dahhan T, Balkenende EME, Beerendonk CCM et al. Stimulation of the Ovaries in Women With Breast Cancer Undergoing Fertility Preservation: Alternative Versus Standard Stimulation Protocols; The Study Protocol of the STIM-trial. *Contemp Clin Trials.* 2017; 61: 96-100.

26. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32

27. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol* 2017;28(8):1811-6.

28. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1981-90

29. Cardoso F, Loibl S, Pagani O. et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Canc* 2012; 48(18): 3355-77

30. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early-Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541-57

31. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Estrogen Responsive Breast Cancer (POSITIVE). Accessed March 22, 2020 from https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308085

32. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2532-9

33. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, Del Pup L, Codacci-Pisanelli G. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med.* 2018; 15(1): 6-13

34. McLean I, Terrier F, Elizalde R, Coló F. Unidades de Mastología. Fundamentos, Certificación y Acreditación. Sociedad Argentina de Mastología. V01-2015

35. National Accreditation Program For Breast Centers Standards Manual. 2018 Edition. American College of Surgeons. https://accreditation.facs.org/accreditationdocuments/NAPBC/Portal%20Resources/2018NAPBCStandardsManual.pdf

36. Biganzoli L, Fatima Cardoso F, Marc Beishon M. et al. The requirements of a specialist breast centre. *The Breast.* 2020; 51: 65-84

37. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1364-71

38. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst 2018;110(4):426-9

39. Amant F, von Minckwitz G, Han SN et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J *Clin Oncol.* 2013; 31(20):2532-2539

40. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373(19):1824-34

41. Garrido-Colino C., Lassaletta A., Vazquez M.A. et al. Situación de la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer en nuestro medio: grado de conocimiento, información e implicación de los profesionales. *An Pediatr.* 2017;87(1):3-8

Debate

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. García. Muy prolija la presentación. No me corresponde decirlo a mí, que soy parte del grupo de trabajo, pero muy prolija como siempre.

Como introducción hasta que se hagan las primeras preguntas, quiero decir que es un tema interesante y de mucha actualidad. Tal vez no se le prestaba más atención antes, como bien dijo la Dra., por la baja frecuencia de estas asociaciones, del cáncer de mama con el embarazo o del embarazo posterior. Pero independientemente de que hubiera aumentado la detección del cáncer en mujeres jóvenes, está demostrado que se ha postergado la maternidad hasta edades bastante más adultas y es por eso que puede haber aumentado la incidencia de la asociación del cáncer en esta situación. Eso lo mencionó también la Dra. Lo de las encuestas me parece una muy buena herramienta para obtener esta fuente de información y ver dónde estamos parados. Nos mostró opiniones de miembros de la Sociedad de Mastología. Ojalá en el futuro se pudieran obtener mayores tasas de respuestas, pero es lo promedio cuando se realizan estas encuestas. Nos permite ver hoy en una fotografía, qué conocimientos tenemos. Estos son mayoritariamente correctos y reales, pero sigue habiendo una falta de conocimiento por la baja incidencia o la baja probabilidad de tener a diario el tratamiento con este tipo de pacientes. Pero esta encuesta nos muestra por otro lado, en dónde podemos reforzar nosotros como Sociedad de Mastología los conocimientos que queremos brindar a nuestra comunidad médica, a nuestros socios, para que a su vez se apliquen al tratamiento de nuestras pacientes. Otra cosa que demostró esta encuesta es el interés de nuestra comunidad médica por conocer todo esto. De hecho, la Dra. García y la Dra. Candás hace muy poquito hicieron un curso sobre este tema, a través de ZOOM, en la Sociedad de Mastología, con muy buena concurrencia, participación e interés. Tal es así que en nuestro próximo Congreso Argentino Internacional de Mastología también se está programando un curso similar. Por último, quería mencionar lo que me parece muy importante y significativo, ver que hay diferencias entre los conocimientos o las respuestas de opinión, si el profesional participa y trabaja a diario en una Unidad de Mastología o si no lo hace. Como bien dijo la Dra. esto es en beneficio de nuestras pacientes y de nosotros mismos, en el trato y en la interacción, en el intercambio de conocimientos con nuestros colegas a diario, para darle la mejor atención a nuestras pacientes. Por eso es que desde la SAM seguimos estimulando a que se continúen formando nuevas unidades para lograr este trabajo en conjunto.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo. Muy prolijo y de mucha actualidad. Vamos a tener que acostumbrarnos cada vez más a esta situación, porque hoy día vemos pacientes muy jóvenes que quieren conservar la fertilidad, entonces muchas veces nos preguntan a nosotros y quizá no estamos tan empapados en el tema. A mí lo que me llamó la atención del trabajo, que en realidad está muy bien hecho y muy completo, por qué el 55% de las pacientes no desearon ser derivadas. Si había algún motivo, si ya tenían la paridad cumplida, qué es lo que había pasado.

Dra. García: Es algo que nosotros también nos preguntamos y es difícil de explicar. A las pacientes les interesa mucho la fertilidad. Yo había puesto una placa que, en el último Consenso de Mujeres Jóvenes, hubo todo un sector dedicado a las pacientes y ellas sacaron tres o cuatro ítems que eran fundamentales y el número tres era: todo lo que tiene que ver con fertilidad y embarazo. Hay un cierto desconocimiento y temor sobre todo en este tumor que es hormono dependiente la mayoría de las veces, en indicar todos estos tratamientos y no sabemos si puede tener que ver con eso. Era una de las preguntas que nos hacíamos, si hay algo de nuestras creencias u opiniones o incluso falta de información y que eso nos lleve a no de-

rivar o no aconsejar a la paciente en hacerlo. Depende de cómo uno se lo explique a la paciente, la puede llevar para un lado o para el otro, no sé, es una hipótesis, porque realmente no lo sabemos.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. García y equipo por este trabajo.

Dra. García: Muchas gracias.

Apéndice 1

Encuesta sobre práctica actual en cáncer de mama, preservación de la fertilidad y embarazo.

A) Datos demográficos

1. Edad: _____ años.

2. Género: ___ Femenino ___ Masculino

3. Indique su País de Origen: _____ y Provincia _____

4. ¿Cuál es su especialidad?

___ Mastología ___ Oncología

___ Ginecología ___ Imagenología

___ Cirugía General ___ Radioterapia

___ Obstetricia ___ Anatomía Patológica

5. ¿Es Ud. Miembro de la Sociedad Argentina de Mastología?

___ Sí ___ Adherente ___ Titular ___ Honorario ___ Vitalicio

___ No

6. ¿Cómo definiría su lugar de práctica habitual?

___ Hospital/Sanatorio

___ Consultorio Privado

___ Ambos

___ Otro (por favor especifique): _____

7. ¿Cuántos años hace que ejerce? _____ años.

8. ¿Trabaja Ud. en una Unidad de Mastología certificada/acreditada por SAM?

___ Sí

___ No

9. ¿Cuántas pacientes menores de 40 años con cáncer de mama atiende de forma anual?

___ menos de 10

___ 10-50

___ más de 50

10. ¿Cuántas pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo atendió en los últimos 10 años de práctica?

___ 0

___ 1-5

___ 6-10

___ más de 10

11. ¿Le interesaría recibir información sobre la temática abordada en la encuesta?

___ Sí

___ No

___ Tal vez

12. ¿Le interesaría asistir a un curso sobre la temática abordada en la encuesta?

___ Sí

___ No

___ Tal vez

B) Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

1. ¿Con qué frecuencia discute con las pacientes jóvenes con cáncer de mama el impacto que los tratamientos oncológicos tendrán sobre su futura fertilidad?

___ Siempre ___ Casi siempre ___ A veces ___ Casi nunca ___ Nunca

2. ¿Con qué frecuencia deriva a sus pacientes jóvenes con cáncer de mama a una consulta con un especialista en fertilidad?

___ Siempre ___ Casi siempre ___ A veces ___ Casi nunca ___ Nunca

3. En caso que no derive a las pacientes a una consulta con el especialista en fertilidad. Marque TODAS las razones que considere correctas.

___ Falta de información sobre las técnicas disponibles.

___ No cuenta con especialistas en fertilidad en su ámbito de trabajo.

___ No considera apropiada la estimulación de la ovulación en estas pacientes.

___ Considera que estos procedimientos atrasarían el inicio de los tratamientos oncológicos.

___ No cree que esté aconsejado que la paciente con cáncer de mama busque un embarazo en el futuro.

___ Factores relacionados a la paciente: edad, paridad, estado marital, pronóstico del cáncer.

___ La paciente no lo desea.

4. ¿Cuál de las siguientes técnicas de preservación de la fertilidad considera que pueden ser útiles para las pacientes con cáncer de mama? Marque TODAS las que considere:

___ Criopreservación de embriones.

___ Criopreservación de ovocitos.

___ Criopreservación de tejido ovárico.

___ Uso de análogos de GnRH durante la quimioterapia.

___ Ninguna.

5. Marque TODAS las afirmaciones con las que esté de acuerdo:

	SI	NO	Sin posición tomada
La EO es considerada segura en todas las ptes con CM			
La EO es considerada segura en las ptes con CM RE+			
La EO es considerada segura en las ptes que realizarán QT neoadyuvante			
La EO en ptes con diagnóstico de CM deberían incluir letrozol o tamoxifeno			
El uso de análogos durante la QT podría ofrecerse a todas las pacientes premenopáusicas con CM que deseen preservar su fertilidad independiente de RE			
El efecto de la QT en la fertilidad futura depende de la edad, las drogas y dosis utilizadas			
El riesgo de amenorrea post QT es mayor en las mujeres <30 años comparado con las >40 años			

C) Embarazo luego del cáncer de mama.

	SI	NO	Sin posición tomada
El embarazo luego del CM aumenta el RR			
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en los primeros dos años de dx			
El embarazo luego del CM aumenta el RR sólo en RE+			
Se considera seguro interrumpir transitoriamente la HT luego de 18 a 30 meses para permitir un embarazo			
La lactancia luego del CM se considera segura			
Las TRA son consideradas seguras en las pacientes que tuvieron un CM			

D) Cáncer de mama asociado al embarazo.

	SI	NO	Sin posición tomada
El CMAE, aún tratado de forma adecuada, tiene peor pronóstico			
En las pacientes dx durante las 28 y 33 semanas, se indica un PP			
Se puede utilizar la Mx con protección abdominal			
Se puede considerar, de acuerdo al caso, la cirugía conservadora			
La biopsia de ganglio centinela con azul patente se puede realizar, de acuerdo al caso			
La BGC con radiocoloides se puede realizar, de acuerdo al caso			
La RT durante el embarazo es segura			
La QT se puede usar de forma segura en cualquier trimestre			
La QT se puede usar de forma segura a partir del segundo trimestre			
La HT se puede usar de forma segura			
El tratamiento anti-Her2 se puede usar de forma segura			

Apéndice 2

Formato del e-mail enviado solicitando participación en la encuesta.

Estimado colega:

Queremos solicitarle tenga la amabilidad de responder a esta encuesta anónima sobre las prácticas actuales en cáncer de mama, preservación de la fertilidad y embarazo, cuyos resultados serán utilizados para realizar un trabajo científico que será presentado en la Sociedad Argentina de Mastología. Completar la misma no le llevará más de 10 minutos.

Agradecemos desde ya su tiempo y colaboración.

Lo saludamos muy atentamente,

Dra. Gabriela Candás

Dra. Alejandra García

LINK A LA ENCUESTA

Si Ud. ya completó la encuesta por favor desestime este mail. Muchas gracias.

Calidad de atención y mejora continua en el abordaje integral del cáncer de mama: Evaluación de indicadores en una Unidad de Mastología

Giselle Magalí Pizarro, Sabrina Barchuk, Macarena Nasello, Pablo Rodriguez, Marcela Yoshida, Federico Leroux, Darío Fusari, Víctor Barousse, Diego Zurita, Daniel Lewi, Daniel López Della Vecchia, Aníbal Nuñez de Pierro.

Resumen

Introducción

Las Unidades de Mastología son organizaciones que tienen por objeto abordar la patología mamaria de manera multidisciplinaria e integral. A nivel mundial se han implementado programas para evaluar la calidad de atención a través del cumplimiento de indicadores propuestos por Sociedades Científicas u organismos gubernamentales. Algunos de estos han sido propuestos y revisados por la Sociedad Europea de Mastologia (EUSOMA).

Objetivo

Evaluar la calidad de atención en la Unidad de Mastología del Hospital Juan A. Fernández a través del análisis de una serie de indicadores propuestos por EUSOMA como estándares de calidad de atención en centros de patología mamaria.

Unidad de Mastología Hospital Juan A Fernandez.
Correo electrónico:
gisellepizarro@gmail.com

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo analizando la base de datos de las pacientes con cáncer de mama estadios 0 a III operadas entre 2015 y 2019. Se analizaron 25 indicadores de procesos propuestos por EUSOMA en 2017. Se registraron las características de la población, y el porcentaje de pacientes en las cuales se cumple la condición de cada uno de los indicadores. Se registró si el indicador alcanza o supera el mínimo estándar, o si alcanza o supera el valor ideal.

Resultados

Se evaluaron 284 pacientes. Se observó el cumplimiento de la mayoría de los estándares propuestos (18 de 25), alcanzando o superando en el 25% de los indicadores evaluados el valor ideal. Se lograron alcanzar los estándares de calidad de atención relacionados con el diagnóstico clínico y preoperatorio, caracterización anatomopatológica completa en carcinoma invasor, evaluación multidisciplinaria, tratamiento quirúrgico primario en carcinoma invasor e in situ. Se alcanzaron los objetivos tendientes a evitar el sobretratamiento quirúrgico en carcinoma invasor y en cirugía conservadora en carcinoma in situ. En relación a los tratamientos adyuvantes, se alcanzaron los estándares relacionados con radioterapia post cirugía conservadora y post mastectomía, así como también el tratamiento con hormonoterapia y quimioterapia. El seguimiento de los pacientes se realizó en tiempo y forma de acuerdo al indicador establecido. Existen 3 indicadores de calidad obligatorios en los que no se alcanzó el estándar mínimo: se observó la necesidad de mejorar la accesibilidad a los tratamientos antiHer2neu en neoadyuvancia, y de reducir los tiempos de espera al inicio del tratamiento.

Conclusiones

Se observó el cumplimiento de la mayoría de los estándares propuestos. Dado que existen indicadores obligatorios en los que no se alcanzó el estándar mínimo, los esfuerzos primarios deberán centrarse prioritaria e inicialmente en diseñar una planificación que permita alcanzar estos objetivos, así como también mantener en el tiempo los valores positivos ya alcanzados. Se pone de manifiesto la necesidad de implementar políticas a nivel sanitario nacional que permitan mejorar la accesibilidad a medicación oncológica. A su vez, destacamos la importancia de definir indicadores propios con valores ajustados a las características de nuestro país y mantener una

evaluación periódica de la calidad de atención a través de los mismos.

Palabras Clave

Abordaje integral cáncer de mama, unidad de Mastologia, calidad de atención, mejora continua, indicador de calidad de atención, auditoria de procesos, abordaje multisciplinario, indicadores EUSOMA.

Abstract

Introduction

Breast Units are organizations that manage Breast Cancer in a comprehensive and multidisciplinary approach. Worldwide, programs have been developed in order to evaluate quality of care through the achievement of certain standards of care that have been proposed by scientific organizations, medical associations or government health departments. Some of these indicators have been proposed by the European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA).

Objective

To evaluate quality of care in the Breast Unit at Hospital Juan A Fernandez (Buenos Aires, Argentina) through the analysis of a series of indicators described by EUSOMA as standard of care in breast centers.

Material and method

We performed a descriptive, retrospective analysis of our database including patients with breast cancer stage 0 to III that were treated between 2015 and 2019. We studied 25 quality of care process indicators proposed by EUSOMA in 2017. We registered population characteristics and the percentage of patients in which each indicator mínimum requirements were achieved. We also studied whether our results achieved or were beyond the ideal targets for each indicator.

Results

A total of 284 patients were evaluated. The minimum standard of care was achieved in most of the evaluated indicators (18 of 25), and in 25 % of these, our results achieved or exceded the ideal requirements. The indicators in which the minimum or ideal standard of care was accomplished were regarding clinical and preoperative diagnosis, anatomopathological characterisation in invasive breast cancer, multidisciplinary approach, primary surgical management in invasive and in situ breast cancer, avoidance of overtreatment in invasive breast cancer and breast conserving therapy in carcinoma in situ. Regarding adjuvant treatment, the standard of care was achieved in radiotherapy after breast conserving surgery and after mastectomy, endocrine therapy and chemotherapy. The follow up timing was according to the indicator. There were 3 mandatory indicators in which the minimum standards were not achieved and were regarding accesibility to anti Her2neu agents in neoadjuvant setting, and timing from diagnosis to first treatment.

Conclusions

We observed that our Breast Unit achieved most of the quality of care indicators described by EUSOMA. However, there were 3 mandatory indicators where the results were below the minimum. This is why future efforts should be focused on designing and planning new measures that will allow these objectives to be accomplished, as well as maintaining what has already been achieved. Our results also show the imperious need to implement national public health policies that would grant a better accesibility to oncologic medications. We also analysed the importance of defining our own local quality of care indicators in relation to our local health policies and current situation, as well as the importance of a continuous evaluation of quality of care through these indicators.

Key words

Breast Cancer Management, Comprehensive approach, Breast Center, Breast Unit, Quality of Care, Standard of care, medical audit, standard of care, multidisciplinary approach, EUSOMA standards, Continuous improvement, continuous improvement process, continual improvement process, breast cancer specialist.

Introduccion

Las Unidades de Mastologia se definen como organizaciones dentro de un centro asistencial, donde convergen en forma multidisciplinaria distintas especialidades relacionadas con el objetivo de lograr una aproximación integral a la patología mamaria; y de coordinar y optimizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.[1] Estos procesos pueden ocurrir en un único establecimiento físico (idealmente), o de manera coordinada entre dos o más establecimientos, siempre y cuando se mantenga y priorice el concepto de abordaje integrado. Esta modalidad de trabajo tiene varias ventajas[2], tanto para el centro asistencial y los profesionales que trabajan en él, como para los pacientes. Entre ellas, se destaca la optimización de los recursos, el abordaje integral y multidisciplinario, la presencia de objetivos comunes y acciones coordinadas; con el objetivo final de minimizar el número de tratamientos subóptimos, complicaciones inherentes a ellos y mejorar la calidad de atención de los pacientes.[3]

A nivel mundial, y especialmente en Europa y Estados unidos, se han implementado programas de control de calidad de atención y mejora continua para los centros de atención en Mastología, llevados a cabo por organismos gubernamentales y/o sociedades científicas. El objetivo de estos programas es asegurar un acceso a servicios especializados de alto nivel y brindar garantía de calidad de atención para la población.[4] A partir del cumplimiento de requisitos estructurales y funcionales (componentes básicos para el funcionamiento del centro), y de determinados estándares o indicadores considerados de calidad, el centro mamario obtiene la acreditación por parte del organismo oficial. Algunos de los indicadores de calidad de atención en patología mamaria han sido definidos y corregidos a lo largo del tiempo por la Sociedad Europea de Mastología (EUSOMA)[5], con una revisión actualizada de los mismos publicada en 2017.[6]

En nuestro país, la Sociedad Argentina de Mastología definió componentes fundamentales y complementarios para que un servicio sea considerado como Unidad de Mastología[7], y actualmente existen 22 Unidades de Mastología en todo el país que cumplen con los requisitos estructurales y funcionales. Sin embargo y a diferencia de lo que ocurre en Europa, en la actualidad no se definieron aún estándares o indicadores de calidad de atención a nivel nacional, dado que la creación y evolución de las Unidades de Mastología en nuestro país es un proceso reciente, con la primera unidad constituida en el año 2016.[7] Es por esta razón que para el análisis de este trabajo se utilizaron los indicadores revisados y propuestos por la Sociedad Europea de Mastología (EUSOMA- Ver Anexo I).[5,6]

Objetivo

Evaluar la calidad de atención en la Unidad de Mastología del Hospital Juan A. Fernández a través del análisis de una serie de indicadores propuestos por la Sociedad Europea de Mastología como estándares de calidad de atención en centros de patología mamaria.

Material y metodo

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo analizando los registros que constan en la base datos propia de la Sección de Patología Mamaria del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. La institución sobre la cual se desarrolló la evaluación es el un Hospital General de Agudos, perteneciente al sistema público, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Fue el primer hospital público perteneciente a la red del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCBA) en recibir la acreditación como Unidad de Mastología por parte de la Sociedad Argentina de Mastología en el año 2018.

Se evaluaron los registros de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en estadios 0 a III que hayan sido operadas en el servicio entre los años 2015 a 2019. Se registraron las pacientes ingresadas entre enero de 2015 y diciembre de 2019. Se excluyeron pacientes en estadio IV de inicio dado que existen diferencias sustanciales respecto al manejo terapéutico y los objetivos de tratamiento. Para describir las características de la población, se registró edad, estadío al diagnóstico (de acuerdo a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer – AJCC- octava edición)[8], tipo de tratamiento primario realizado (cirugía o quimioterapia), tamaño tumoral, grado de compromiso axilar, tipo histológico e inmunohistoquímico, y tiempo de demora al inicio del tratamiento.

Para el análisis de calidad de atención, se utilizaron los siguientes indicadores propuestos y descriptos por EUSOMA en su última actualización de 2017[6]. Se trata de 25 indicadores de procesos. De cada uno de ellos se describe el valor mínimo estándar aceptable, el valor ideal, la justificación de la elección del indicador, el nivel de evidencia que avala su elección como indicador según la Sociedad Europea, y si se trata de un indicador de cumplimiento obligatorio o recomendado para acreditar calidad de atención. En el Anexo I se describe la lista completa de indicadores, la justificación para su utilización como tales y los valores mínimos estándar e ideales.

Tabla 1. Características de la población.

	n	
Total pacientes 2015-2019	**284**	
Ca invasor cirugía primaria	199	
Ca invasor QTN1	57	
Ca in situ	28	
	Mediana	**Rango**
Edad (años)	**58**	24-95
Estadio Inicial2	**n**	**%**
0	28	10
1	101	36
2	111	39
3	44	15
Tamaño tumoral3	**n**	**%**
Tis	28	10
T1	138	49
T2	89	31
T3	15	5
T4	14	5
Compromiso Axilar4	**n**	**%**
N05	173	61
N1	68	24
N2	25	9
N3	18	6
Tipo Histológico	**n**	**%**
NST	210	74
Lobulillar	21	7
Ca in Situ	28	10
Otro	25	9
Inmunohistoquimica de inicio[6]	**n**	**%**
LUMINAL A - LIKE (RE + RP ≥20 KI 67 BAJO G1-2 HER NEGATIVO)	88	36
LUMINAL B - LIKE (RE + RP ≤20 KI 67 ALTO G3 HER NEGATIVO)	82	33
LUMINAL B HER+ (RE + RP ≤20 KI 67 ALTO G3 HER POSITIVO)	24	10
HER2NEU PURO (RE- RP- HER+)	15	6
TRIPLE NEGATIVO (RE- RP- HER -)	38	15
SIN DATOS COMPLETOS	9	-
TOTAL LUMINALES	**194**	**79**

Resultados

Características de la población

Se evaluaron un total de 284 pacientes con cáncer de mama operadas entre enero de 2015 y diciembre de 2019. En la Tabla 1 se describen las características de la población evaluada. La mediana de edad fue de 58 años (rango 24 a 95). Al 70% de ellas (n=199) se les realizó cirugía primaria por carcinoma invasor, al 20% (n=57) se les indico tratamiento sistémico con quimioterapia neoadyuvante (QTN) previo a la cirugía, y hubo 10% (n=28) pacientes operadas por carcinoma in situ.

En relación a los estadios al completarse el diagnóstico, según la estadificación TNM de la AJCC octava edición[8], hubo 10% de las pacientes (n=28) en estadio 0 (carcinoma in situ), 36% de las pacientes (n=101) en Estadio I, 39% de las pacientes en Estadio II (n=111) y 15% de las pacientes en Estadio III (n=44). Los tamaños del tumor primario[8] fueron 10% (n=28) categorizados como carcinoma in situ, 49% (n=138) categorizados T1 (≤ 2 cm), 31% (n=89) categorizados T2 (entre 2.1 y 5.0 cm), 5% (n=15) categorizados T3 (mayor a 5cm) y 5% (n=14) categorizados T4 (tumor

Demora al inicio tratamiento (días)	Mediana	Rango
General (cirugía + quimioterapia)	59	10-198
Cirugía	62	10-198
Quimioterapia	53	18 a 178

Características de la población. ***1.****QTN=Quimioterapia Neoadyuvante.* ***2.****Estadios según AJCC TNM 8va edición8.* ***3.****Tamaño tumoral. Tis: carcinoma in situ, T1: tumor ≤ 2 cm, T2: tumores entre 2.1 y 5.0 cm, T3: tumor mayor a 5 cm, T4: tumor con compromiso de piel y/o pared torácica, o carcinoma inflamatorio8.* ***4.****Compromiso Axilar inicial. N0: sin compromiso axilar, N1: hasta 3 ganglios positivos, N2: entre 4 y 10 ganglios positivos, N3: más de 10 ganglios positivos, o compromiso supra/infraclavicular8* ***5.****Incluye los carcinomas in situ.* ***6.****En carcinoma invasor (N TOTAL=256)*

con compromiso de piel y/o pared torácica, o carcinoma inflamatorio). Respecto del compromiso axilar, el 61% (n=173, incluyendo los carcinomas in situ) tenían axila libre de enfermedad (N0), un 24% (n=68) presentaron 1 a 3 ganglios positivos (N1), un 9% (n=25) entre 4 y 10 ganglios positivos (N2) y 6% (n=18) más de 10 ganglios positivos y/o compromiso ganglionar supra o infraclavicular (N3).

Respecto de los subtipos histológicos, un 74% (n=210) constituyeron carcinomas de tipo NST (Tipo No Especifico), el 7% (n=21) fueron carcinomas de tipo lobulillar, un 9% (n=25) correspondió a otros subtipos histológicos menos frecuentes y un 10% (n=28) correspondió a carcinomas in situ. En relación a la clasificación inmunohistoquímica, se halló un 79% (n=194) de tumores infiltrantes con expresión de receptores de estrógenos (RE), también llamados tumores luminales, un 6% (n=15) con expresión del receptor Her2neu únicamente (sin expresión de receptores hormonales); y un 15% (n=38) no presentaban expresión de receptores hormonales ni de Her2neu (llamados tumores triple negativos). En 9 casos no se hallaron los datos completos para la categorización completa según inmunofenotipo.

En relación a la demora desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, se encontró una mediana global de 59 días de demora (rango 10 a 198). Al desglosar estos datos de acuerdo al tipo de tratamiento primario instaurado, la demora mediana fue de 62 días para la cirugía (rango 10 a 198) y de 53 días para la quimioterapia (rango 18 a 178).

Discusion

Los especialistas en diagnóstico por imágenes, al utilizar el sistema de BI-RADS® para asignarle a una imagen una categoría o subcategoría, deben considerar el VPP de cada una de ellas porque debe existir unP izar una biopsia por escisión.[10,13] En este estudio, en la categoría 5, el Centro Mamario del Hospital Austral obtuvo un VPP de 98% y con los dos casos con resultado discordante, se revisó la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, obteniendo como resultado de la misma una mastitis granulomatosa y un tumor phillodes benigno (anatomía patológica definitiva).

Resultados de la evaluación de indicadores de calidad de atención

En la Tabla 2 se resumen los resultados del análisis de los indicadores evaluados, con su comparación con los estándares mínimos y valores ideales, con las respectivas diferencias a favor o en contra según cada resultado.

Tabla 2. Resultados.

Indicador (detalle y definiciones en materiales y métodos)	Total SI 1 (n)	Total pacientes (n)5	Sin datos (n)	Porcentaje (%)	Estándar mínimo (%)	Valor Ideal (%)	Diferencia[2] (Δ%)
Diagnostico clinico e imagenologico							
a. Proporción de pacientes con mamografía + ecografía mamaria y axilar preoperatoria	230	249	35	**92**	**90**	95	**2**
Diagnostico preoperatorio							
b. Proporción de pacientes con carcinoma invasor con estadificación axilar (eco +/- biopsia)	225	250	34	**90**	**85**	95	**5**
c. Proporción de pacientes con carcinoma con diagnostico histológico/citológico prequirúrgico	220	249	35	**88**	**85**	90	**3**
Caracterizacion anatomopatologica pronostica/predictiva							
d. Proporción de pacientes con registro completo de factores pronósticos/predictivos en carcinoma invasor	224	237	19	**95**	**95**	98	**0**
e. Proporción de pacientes con registro de factores pronósticos en carcinoma in situ.	22	24	4	**92**	**95**	98	**3**
Tiempo de espera							
f. Proporción de pacientes con intervalo de tiempo al inicio del tratamiento ≤6 semanas desde la primer consulta	86	284	0	**30**	**80**	90	**50**
Disponibilidad de rmn[4]							
g. Proporción de casos examinados con RMN[4] (excluye neoadyuvancia)	9	190	37	**5**	**10**	NA[3]	**5**
h. Proporción de pacientes en neoadyuvancia que realizaron RMN[4]	31	57	0	**54**	**60**	90	**6**
Evaluacion multidisciplinaria							
i. Proporción de pacientes que se presentan en ateneo multidisciplinario	245	251	33	**98**	**90**	99	**8**
Tratamiento quirurgico locoregional							
j. Proporción de pacientes (ca invasor) que recibieron una única cirugía para el tumor primario (excluye reconstrucción)	239	256	0	**93**	**80**	90	**13**
k. Proporción de pacientes (ca in situ) que recibieron una única cirugía (excluye reconstrucción)	25	28	0	**89**	**70**	90	**19**

l. Proporción de pacientes que recibieron reconstrucción mamaria inmediata postmastectomia	10	84	0	**12**	**40**	NA[3]	**28**
Radioterapia adyuvante							
m. Proporción de pacientes con ca invasor que recibieron Radioterapia post cirugía conservadora	161	164	0	**98**	**90**	95	**8**
n. Proporción de pacientes que recibieron radioterapia postmastectomia (con indicación)	55	59	0	**93**	**90**	95	**3**
Evitar sobretratamiento							
o. Proporción de pacientes con axila negativa que tuvieron BGC8 (excluye neoadyuvancia)	151	161	0	**94**	**90**	95	**4**
p. Proporción de pacientes con carcinoma invasor en las que se realizó BGC y se resecaron ≤5 ganglios	162	168	0	**96**	**90**	95	**6**
q. Proporción de pacientes con carcinoma invasor ≤3cm que recibieron cirugía conservadora (excluye pacientes BRCA)	137	166	0	**82**	**70**	85	**12**
r. Proporción de pacientes con Carcinoma in situ ≤2cm que recibieron cirugía conservadora	17	18	3	**94**	**80**	90	**14**
s. Proporción de pacientes con carcinoma in situ en las que no se realizó cirugía axilar	18	28	0	**64**	**97**	99	**33**
Tratamiento sistemico							
t. Proporción de pacientes con tumores hormonosensibles (carcinoma invasor) que recibieron endocrinoterapia	198	203	0	**98**	**85**	90	**13**
u. Proporción de pacientes con tumores RE6 negativos, ≥1cm y/o axila + que recibieron QT9 adyuvante	19	21	0	**90**	**85**	95	**5**
v. Proporción de pacientes con tumores invasores Her2neu +, ≥1cm y/o axila + que recibieron QT y trastuzumab7 adyuvante	32	37	2	**86**	**85**	95	**1**
w. Proporción de pacientes con tumores invasores Her2neu + tratados con QTN, que recibieron trastuzumab en QTN	15	18	0	**83**	**90**	95	**7**
x. Proporción de pacientes con carcinoma Inflamatorio o localmente avanzado que recibieron QTN	31	32	12	**96**	**90**	95	**6**
Seguimiento							
y. Proporción de pacientes con seguimiento de rutina cada 6-12 meses post-tratamiento	281	284	3	**99**	**95**	99	**4**

1.Pacientes que cumplen el criterio del indicador. 2.Se muestra en verde la diferencia en porcentaje positiva por encima del indicador mínimo estándar, y en rojo la diferencia en porcentaje negativa.3.NA=No Aplica. 4.RMN= Resonancia Magnética Nuclear. 5.Total de pacientes que aplican para el indicador. 6.RE= Receptores de Estrógenos. 7.Trastuzumab= terapia monoclonal especifica anti receptor celular Her2neu.8.BGC=biopsia de ganglio centinela. 9. QT=quimioterapia. 10. QTN=quimioterapia neoadyuvante.

1. Indicadores relacionados con el Diagnóstico Clínico e Imagenológico

a. Proporción de pacientes con mamografía y ecografía mamaria y axilar preoperatoria: Se encontró que el 92% de las pacientes (230 de 249, 35 de ellas sin datos) tuvieron una completa evaluación clínica e imagenológica previa al tratamiento. Este porcentaje supera en un 2% el estándar mínimo propuesto por EUSOMA.

2. Indicadores relacionados con el Diagnostico Preoperatorio

b. Proporción de pacientes con carcinoma invasor con estadificación axilar (ecografía +/- biopsia según corresponda): Se encontró que el 90% de los casos evaluados cumplieron con este indicador (225 de 250 pacientes, 34 de ellas restantes sin datos), superando en un 5% el valor mínimo estándar propuesto.

c. Proporción de pacientes con carcinoma con diagnostico histológico/citológico prequirúrgico: el 88% de los casos (220 de 249, con 35 casos sin datos) contó con algún tipo de metodología diagnóstica cito o histológica previo al tratamiento, superando por 3% el valor mínimo estándar establecido.

3. Indicadores relacionados con la Caracterización anatomopatológica pronóstica/predictiva

d. Proporción de pacientes con registro completo de factores pronósticos/predictivos en carcinoma invasor: el 95% de los casos cumplió con este requisito en forma completa (224 de 237 pacientes, con 19 casos sin datos), alcanzando el valor mínimo estándar. Para la evaluación de este indicador, se incluyeron todas las pacientes en cuyos informes anatomopatológicos constaban todos los aspectos obligatorios incluidos en el indicador (con el valor de Ki67 opcional). Si alguno de los aspectos que constituyen el indicador no se encontraba descrito en el informe, independientemente de si estaban informados la mayoría de los factores pronósticos, no se incluyó en el grupo de casos que conformaron el porcentaje final.

e. Proporción de pacientes con registro de factores pronósticos en carcinoma in situ: un 92% de los casos (22 de 24 pacientes, con 4 casos sin datos) cumplió con el indicador en forma completa, quedando un 3% por debajo del mínimo estándar establecido según los criterios de EUSOMA.

4. Indicadores relacionados con el Tiempo de espera

f. Proporción de pacientes con intervalo de tiempo al inicio del tratamiento menor o igual a 6 semanas desde la primera consulta: se encontró únicamente un 30% de los pacientes con un intervalo de tiempo al tratamiento menor o igual a seis semanas (86 de 284 casos), quedando la mayoría de ellas por debajo del mínimo estándar establecido, con una diferencia de 50%.

5. Indicadores relacionados con la Disponibilidad de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

g. Proporción de casos examinados con RMN (excluye pacientes que realizaron neoadyuvancia): La RMN mamaria fue realizada en el 5% de los casos (9 de 190 pacientes, con 37 de ellas sin datos), quedando un 5% por debajo del mínimo estándar aceptado por EUSOMA. El total de las pacientes que no realizó tratamiento neoadyuvante fue de 227, esto incluye las pacientes con carcinoma in situ (28) y las pacientes con cirugía primaria (199). De estas 227, el dato acerca de la realización o no de RMN se obtuvo en 190 de ellas.

h. Proporción de pacientes en neoadyuvancia que realizaron RMN: en el 54% de las pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante se realizó RMN (31 de 57 casos), quedando un 6% por debajo del mínimo valor estándar.

6. Indicadores relacionados con la Evaluación multidisciplinaria

i. Proporción de pacientes que se presentan en ateneo multidisciplinario: el 98% de los casos evaluados se presentó en ateneo multidisciplinario (245 de 251 pacientes, con 33 casos sin datos), quedando un 8% por encima del valor mínimo estándar establecido.

7. Indicadores relacionados con el Tratamiento quirúrgico locorregional

j. Proporción de pacientes con carcinoma invasor que recibieron una única cirugía para el tumor primario (excluye intervención de reconstrucción): este porcentaje fue del 93% (239 de 256 casos), quedando este valor un 13% por encima del mínimo estándar establecido y un 3% por encima del valor ideal. De estos 239 casos, 184 correspondieron a cirugía primaria y 55 a cirugía luego de tratamiento neoadyuvante. Es decir, que solamente 15 de 199 pacientes en cirugía primaria y 2 de 57 pacientes en cirugía postneoadyuvancia requirieron una segunda intervención para completar el tratamiento oncológico.

k. Proporción de pacientes con carcinoma in situ que recibieron una única cirugía (excluye intervención de reconstrucción): este valor fue del 89% (25 de 28 casos), presentando una diferencia de 19% por encima del valor mínimo estándar. Solamente 3 pacientes requirieron una segunda intervención para completar el tratamiento.

l. Proporción de pacientes que recibieron reconstrucción mamaria inmediata postmastectomía: el 12% de los casos evaluados (10 de las 84 pacientes a las que se realizó mastectomía) cumplió con el indicador. Este valor se encuentra un 28% por debajo del valor mínimo estándar.

8.Indicadores relacionados con el tratamiento de Radioterapia adyuvante

m. Proporción de pacientes con carcinoma invasor que recibieron radioterapia mamaria post cirugía conservadora: el 98% de los casos en los que se realizó cirugía conservadora fueron seguidos de radioterapia adyuvante (161 de 164 pacientes). Este resultado se encuentra 8% por encima del valor mínimo estándar, y 3% por encima del valor ideal. De estas 161 pacientes que recibieron radioterapia (con carcinoma invasor), 138 correspondieron a cirugía primaria (con 141 casos totales de cirugía conservadora primaria) y 23 correspondieron a cirugía postneoadyuvancia (siendo 23 el total de casos de cirugía conservadora en neoadyuvancia). El Carcinoma in situ no estaba incluido en la definición de este indicador.

n. Proporción de pacientes que recibieron radioterapia postmastectomía (con indicación): el 93% de las pacientes a las que se realizó mastectomía y tuvieron indicación de radioterapia adyuvante accedieron a dicho tratamiento (55 de 59 casos, el resto de las mastectomías no tuvieron indicación de radioterapia adyuvante). Este resultado se encuentra un 3% por encima del valor mínimo estándar establecido por EUSOMA.

9. Indicadores relacionados con Disminución del sobretratamiento

o. Proporción de pacientes con axila negativa a los que se realizó biopsia de ganglio centinela (excluye pacientes en neoadyuvancia): el 94% de los casos evaluados cumplió con este indicador (151 de 161 pacientes), quedando 4% por encima del valor mínimo estándar. El resto de las pacientes se excluyó del cálculo del indicador por presentar axila positiva o tratamiento neoadyuvante.

p. Proporción de pacientes con carcinoma invasor en las que se realizó biopsia de ganglio centinela y se resecaron menos de cinco ganglios: el 96% de los casos evaluados cumplió con las características del indicador (162 de 168 pacientes). Este valor se encuentra un 6% por encima del mínimo estándar y 1% por encima del valor ideal. De estas 162 pacientes, 146 correspondieron a cirugía primaria y 16 a cirugía postneoadyuvancia

q. Proporción de pacientes con carcinoma invasor con tamaño menor o igual a 3cm que recibieron cirugía conservadora (excluye pacientes con mutación BRCA): el 82% de las pacientes con tumores menores a 3cm recibieron cirugía conservadora (137 de 166 pacientes), quedando este porcentaje un 12% por encima del mínimo estándar.

r. Proporción de pacientes con Carcinoma in situ menor o igual a 2cm que recibieron cirugía conservadora: el 94% de los casos evaluados cumplió con este criterio (17 de 18 pacientes, con 3 casos sin datos). Este valor se encuentra un 14% por encima del valor mínimo estándar y 4% por encima del valor ideal. Se encontraron 18 casos de los 28 carcinomas in situ con tamaño tumoral menor a 2 cm, en 3 de ellos no se encontró el dato del tamaño tumoral en el registro, y los 7 restantes tuvieron tamaño mayor a 3cm.

s. Proporción de pacientes con carcinoma in situ en las que no se realizó cirugía axilar: esta proporción fue del 64% (18 de 28 casos), un hallazgo que se posiciona un 33% por debajo del estándar mínimo aceptable. No obstante, las pormenorizaciones analizadas en la discusión permiten reevaluar con mayor precisión este indicador.

10. Indicadores relacionados con el Tratamiento sistémico

t. Proporción de pacientes con tumores hormonosensibles (carcinoma invasor) que recibieron endocrinoterapia: el valor hallado fue de 98% (198 de 203), un 13% por encima del valor mínimo estándar y un 8% por encima del valor ideal.

u. Proporción de pacientes con tumores sin expresión de receptores hormonales, ≥1cm y/o con compromiso axilar que recibieron quimioterapia adyuvante: este porcentaje fue del 90% (19 de 21 casos), un 5% por sobre el valor mínimo estándar aceptable. Dentro de las pacientes con tumores sin expresión de receptores hormonales, se incluyeron 21 en el cálculo del denominador del indicador dado que las restantes (32 pacientes, sumando un total de 53 pacientes sin expresión de receptores hormonales) hicieron tratamiento neoadyuvante.

v. Proporción de pacientes con tumores invasores con expresión del receptor Her2neu +, ≥1cm y/o axila + que recibieron quimioterapia y trastuzumab adyuvante: el 86% de las pacientes (32 de 37 pacientes Her2neu+, en 2 de ellas no se cuenta con el dato) recibieron trastuzumab en escenario de adyuvancia. Este valor se posiciona un 1% por encima del estándar mínimo.

w. Proporción de pacientes con tumores invasores Her2neu+ tratados con QTN, que recibieron trastuzumab en neoadyuvancia: el 83% (15 de 18 pacientes) de las pacientes Her2neu+ que realizó tratamiento sistémico primario recibió trastuzumab en la instancia neoadyuvante. Este valor se encuentra un 7% por debajo del mínimo estándar.

x. Proporción de pacientes con carcinoma Inflamatorio o localmente avanzado inoperable de inicio que recibieron neoadyuvancia: el 96% de las pacientes con dichas características recibió tratamiento sistémico primario (31 de 32 pacientes, con 12 casos sin datos para un total de 44 pacientes en estadío avanzado), quedando este resultado un 6% por encima del mínimo estándar y 1% por encima del valor ideal.

11. Indicadores relacionados con el Seguimiento

y. Proporción de pacientes con seguimiento de rutina cada 6-12 meses post-tratamiento: el 99% de las pacientes (281 de 284) realizó el seguimiento de rutina cada 6-12 meses luego del tratamiento. Este resultado supera en 5% el valor mínimo estándar y alcanza el valor ideal.

Discusión

El análisis de los indicadores descriptos brinda información objetiva acerca de los procesos que tienen lugar dentro de un sistema, en este caso, la Unidad de Mastología. Si bien la naturaleza retrospectiva del estudio podría considerarse una limitante, asegura que los datos obtenidos son representativos del funcionamiento habitual del sistema, con sus fortalezas y debilidades, sin condicionantes y evitando el sesgo de evaluación de desempeño. Para realizar estas evaluaciones, es fundamental contar con una base de datos actualizada, siendo éste un importante aspecto a destacar del centro evaluado, ya que esto permite llevar a cabo análisis periódicos y comparativos en pos de identificar aspectos a mejorar en forma permanente.

Reviste importancia destacar que los indicadores fueron formulados por una Sociedad Científica Europea, para ser aplicados en forma local, con lo cual algunos de los objetivos (especialmente los que implican un componente económico) podrían no ser extrapolables a nuestra sociedad dadas las diferencias socioeconómicas, políticas y culturales, surgiendo así la necesidad de definir indicadores propios locales que puedan ajustarse de mejor manera a las características de nuestra población.

Dentro de los aspectos positivos de la evaluación, se destaca el cumplimiento de la mayoría de los estándares propuestos (18 de 25), alcanzando o superando en el 25% de los indicadores evaluados el valor ideal. Se lograron alcanzar los estándares de calidad de atención

relacionados con el diagnóstico clínico y preoperatorio, caracterización anatomopatológica completa en carcinoma invasor, evaluación multidisciplinaria, tratamiento quirúrgico primario en carcinoma invasor e *in situ*. Se alcanzaron los objetivos tendientes a evitar el sobretratamiento quirúrgico en carcinoma invasor y en cirugía conservadora en carcinoma in situ. En relación a los tratamientos adyuvantes, se alcanzaron los estándares relacionados con radioterapia post cirugía conservadora y post mastectomía, así como también el tratamiento con hormonoterapia, quimioterapia y trastuzumab. El seguimiento de los pacientes se realizó en tiempo y forma de acuerdo al indicador establecido.

En relación a los aspectos a mejorar, aparece inicialmente una proporción menor al objetivo estándar de pacientes con registro de factores pronósticos anatomopatológicos en carcinoma in situ. El indicador evaluado se compone de varios elementos, y todo ellos deben estar presentes obligatoriamente para considerar su cumplimiento. Si bien el valor obtenido tiende a acercarse al mínimo estándar, queda un 3% por debajo. Un factor a evaluar en este caso es el bajo número total de carcinomas in situ evaluados (24, ya que en 4 casos no se obtuvo el dato), siendo esto importante para diferenciar un posible sesgo por bajo número de casos de una debilidad real en el registro. Cualquiera sea el caso, este punto deberá ser uno de los primeros a mejorar dado que se trata de un indicador obligatorio.

El siguiente punto a mejorar es el tiempo de espera hasta el tratamiento. Si bien se trata de un indicador recomendado y no obligatorio, el valor hallado se encuentra por debajo del estándar mínimo. Sin embargo, la demora mediana al inicio del tratamiento fue de 59 días, un valor que no impacta de manera negativa en forma significativa en el pronóstico de los pacientes, ya que este valor se considera de impacto negativo en el pronóstico cuando supera los 120 días.[9] Una de las posibles causas puede relacionarse con la demora en obtener los estudios prequirúrgicos completos y los turnos de quirófano, dada la alta demanda presente y constante que aparece en el hospital público. Las acciones tendientes a mejorar este valor tienen alcance institucional y exceden el alcance exclusivo de la Unidad de Mastología ya que implican un funcionamiento más eficiente de todo el hospital (mayor número de turnos quirúrgicos asignados a Mastología, mayor eficiencia en la realización del circuito prequirúrgico).

Otro de los aspectos donde no se alcanza el estándar mínimo del indicador es la utilización de RMN. Se trata de un indicador recomendado, no obligatorio. La RMN es un estudio costoso, y si bien el hospi-

tal dispone de un resonador con bobina para mama, su administración es tercerizada y existe una demora importante en la entrega de turnos para pacientes sin cobertura. Por otra parte, las pacientes que tienen obra social o PAMI suelen presentar demoras o rechazos en la autorización del estudio. Por esta razón, se intenta realizar el estudio a las pacientes en tratamiento neoadyuvante en forma prioritaria, de allí que el indicador se acerca al valor mínimo en este subgrupo.

En relación al tratamiento de reconstrucción mamaria, que se trata de un indicador recomendado (no obligatorio) encontramos un valor por debajo del mínimo estándar. Si bien la Unidad de Mastología cuenta con cirujanos plásticos y existe disponibilidad a nivel del recurso humano, uno de los factores limitantes es la disponibilidad en tiempo y forma de los expansores y/o prótesis mamarias. Si el paciente no tiene cobertura, se utiliza el material de farmacia del hospital, siempre y cuando exista disponibilidad. Si el paciente tiene PAMI u obra social, la disponibilidad y calidad del material queda supeditada a la autorización por dichas entidades. En este punto sería importante pormenorizar tiempos de entrega y disponibilidad para determinar cuál es el factor limitante principal para lograr una mejoría en los resultados a futuro.

Respecto al aspecto de evitar sobretratamiento en cirugía axilar en carcinoma in situ, se encontró un valor inferior al mínimo estándar. Dado que se trata de un indicador obligatorio, resulta pertinente identificar las posibles causas. El carcinoma in situ es una lesión que por definición no metastatiza.[10] Sin embargo, se describe un grado de compromiso axilar en carcinomas in situ de 1 a 2%, asociado siempre a la presencia de un componente microinvasor o invasor en la pieza quirúrgica. Existen algunos factores que sugieren la presencia de un componente invasor en carcinomas in situ, por lo que ante la presencia de estos está indicada la investigación axilar. Las lesiones de gran tamaño suelen tener asociado componente invasor, así como también las lesiones palpables. También se recomienda la investigación axilar en casos de carcinoma in situ en los que se realice mastectomía.[11] Estos aspectos son importantes a tener en cuenta al momento de pormenorizar los resultados hallados en este indicador: de los 28 casos evaluados, no se realizó investigación axilar en 18 de ellos. De los 10 casos restantes, 7 de ellos tenían tamaño mayor a 3cm (4 de ellos con indicación de mastectomía) Y 2 de ellos se presentaron como lesión palpable. De esto se desprende que la indicación de investigación axilar estuvo presente en 9 de los 10 casos en los que se realizó, pese a que se trataba de carcinomas in situ. Cabe destacar que la definición del indicador no discrimina cirugía conser-

vadora de mastectomía (por lo que para su cálculo se tomaron todos los casos), siendo este dato importante al momento de analizar los resultados.

El último indicador en el cual no se logró alcanzar el mínimo valor estándar están relacionados a la utilización de un anticuerpo monoclonal, trastuzumab, en neoadyuvancia. Esta medicación se indica en pacientes con tumores con sobreexpresión de la proteína Her2neu, definiendo esta característica a través de métodos inmunohistoquimicos o de hibridizacion in situ.[12] Existe amplio consenso que avala la indicación del trastuzumab en este grupo de pacientes, dado que su utilización demostró una mejora significativa en el tiempo libre de recurrencia y en la supervivencia global.[13] Los beneficios de su utilización se observaron tanto en escenario adyuvante como neoadyuvante (además del metastásico, pero éste último no se relaciona con los indicadores evaluados).[14] Dado que se trata de un indicador de cumplimiento obligatorio, resulta fundamental analizar las causas que llevan a la obtención de resultados inferiores al estándar mínimo, aun cuando el número total de pacientes que componen el indicador es relativamente bajo y esto puede conllevar un sesgo. Se trata de una medicación costosa, y en la práctica diaria se evidencian deficiencias en la entrega en tiempo y forma, lo que podría impedir que las pacientes puedan recibir el tratamiento en el escenario neoadyuvante. En el caso de las pacientes sin cobertura, los medicamentos oncológicos son entregados en forma gratuita, pero existen demoras y faltantes que ocurren en reiteradas ocasiones. Además, existe variabilidad en los tiempos y formas de entrega según se trate de un paciente domiciliado en CABA o Provincia de Buenos Aires, y entre los distintos distritos de Provincia. En pacientes con obra social o PAMI, en general la entrega se demora pero no suele haber faltante. Como se puede observar, aparecen inconvenientes que exceden el ámbito institucional del hospital en forma individual y alcanzan otros elementos del sistema de salud. En el escenario adyuvante, en cambio, se alcanza el estándar mínimo del indicador, con un 86% de las pacientes que recibieron trastuzumab. En la población evaluada, del total de 39 pacientes Her2neu positivas, se registraron datos para 37 de ellas (dado que 2 continuaron la adyuvancia en otra institución). De este grupo, hubo 5 pacientes que no recibieron el trastuzumab: 2 de ellas porque rechazaron el tratamiento, 2 de ellas por contraindicación médica (FEVI disminuida) y una de ellas no recibió el trastuzumab por motivos desconocidos. El porcentaje global de pacientes Her2Neu positivas que recibió trastuzumab en adyuvancia es superior al hallado en otra publicación nacional del 2012, donde el valor fue del 61%.[15]

Conclusion

Si bien en Argentina aún no contamos con indicadores propios para Unidades de Mastología que permitan evaluar la calidad de atención, se observó que el centro evaluado alcanza los estándares mínimos de calidad de atención propuestos por la Sociedad Europea de Mastología en 18 de 25 indicadores evaluados, y de manera destacable en 6 de ellos alcanza o supera el valor ideal objetivo. De los 7 indicadores de calidad en los que el centro evaluado no alcanza el estándar mínimo, 3 de ellos constituyen indicadores obligatorios, por lo que los esfuerzos primarios deberán centrarse prioritaria e inicialmente en diseñar una planificación que permita alcanzar estos objetivos, así como también mantener en el tiempo los valores positivos ya alcanzados. Se pone de manifiesto la necesidad de implementar políticas a nivel sanitario nacional que permitan mejorar la accesibilidad a medicación oncológica para asegurar la calidad de tratamiento de pacientes pertenecientes exclusivamente al sistema público de salud. A su vez, se destaca la importancia de definir indicadores propios con valores ajustados a las características de nuestro país y mantener una evaluación periódica de la calidad de atención a través de ellos, en pos de identificar aspectos a mejorar y debilidades de los sistemas, dentro del marco de mejora continua para garantizar atención médica de calidad.

Referencias

1. Moran MS, Kaufman C, Burgin C y col. What Currently Defines a Breast Center? Initial Data From the National Accreditation Program for Breast Centers. *Journal of Oncology Practice* 2012; 9: e62-e70 ◄

2. Silverstein MJ. The Van Nuys Breast Center. The first free-satnding multidisciplinary breast center. *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9:159-175 ◄

3. Kingsmore D, Hole D, Gillis C. Why does specialist treat-ment of breast cáncer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90(10):1920-5 ◄

4. Laura Biganzoli, Fatima Cardoso, et al. The requirements of a specialist breast centre.The Breast,Vol 51, 2020, Pags 65-84. ISSN 0960-9776. https://doi.org/10.1016j.breast.2020.02.003 ◄

5. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer.* 2010;46(13):2344-2356. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.119 ◄

6. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2017;86:59-81. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.017 ◄◄

7. Archivos de la Sociedad Argentina de Mastología. Unidades de Mastologia. Parámetros o estándares necesarios para la atención de pacientes con patología mamaria. 2015. Documento en https://www.samas.org.ar/archivos/unidmast.pdf ◄

8. Edge, S. B., Edge, S. B., & American Joint Committee on Cancer. (2017). AJCC cancer staging manual 8th ed. New York, Springer.Part 11 *Breast.* Pag. 594 ◄◄

9. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Rami-rez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet.* 1999;353(9159):1119-1126. doi:10.1016/s0140-6736(99)02143-1 ◄

10. Ponti A, Lynge E, James T, Ma´jek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, et al., ICSN DCIS Working group. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2014 Oct;50(15):2695e704 ◄◄

11. Nicholson S, Hanby A, Clements K, Kearins O, Lawrence G, Dodwell D, et al., Sloane Project Steering Group. Variations in the management of the axilla in screen-detected ductal carci- noma in situ: evidence from the UK NHS breast screening programme audit of screen detected DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2015 Jan;41(1):86e93 ◄◄

12. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(31):3997e4013 ◄◄

13. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. SABCS 2006. National Comprehensive Cancer Network Guidelines version 3.2015. Invasive breast cancer ◄◄

14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastu- zumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. *Lancet* 2010;375:377e84 ◄

15. Nuñez de Pierro A, et al. Histopathologic characteristics and related variables in a study of 4436 patients included in the Registry of Breast Cancer (RCM) of the Argentine Society of Mastology (SAM). Sociedad Argentina de Mastologia, disponible en http://www.samas.org.ar/archivos/eventos/1442.pdf ◄

Debate

Dr. Uriburu: Me gustó mucho el diseño del trabajo, la prolijidad, los objetivos y cómo han visto los resultados que han tenido, así que empecemos por lo positivo. Han cumplido 18 de las 25 condiciones y varias de las que no cumplieron por ahí eran recomendadas y no obligatorias. Se entiende, como usted mostró, el déficit en reconstrucción mamaria o tal vez en utilización de trastuzumab en neoadyuvancia o tal vez en indicación de resonancia magnética y por eso se comprende que seleccionan los casos especialmente en aquellos que van a ir a neoadyuvancia como Ud. mencionó. Sí se vio que fue significativo y es un factor, pero todo se entiende tal vez por nuestra realidad en la salud pública, como la demora entre el diagnóstico y el inicio de los tratamientos. Ese fue un factor importante en déficit. Está muy bien hacer uno su control de calidad. En la Argentina seguramente desde nuestra Sociedad Argentina de Mastología, tendríamos que diseñar inspirados en estos criterios, nuestros indicadores propios y hacer periódicamente esta revisión de control de calidad. Cada uno de nosotros como unidades deberíamos hacer al menos una vez la revisión de estos parámetros, detectar las falencias y poner el esfuerzo en mejorarlas. En principio creo que sí, desde la Sociedad Argentina de Mastología es un punto a trabajar, al comienzo tal vez como una recomendación de la Subcomisión de Unidades de Mastología y en el futuro como un mecanismo de evaluación de la acreditación o reacreditación. Entonces "le tiro un centro" al Dr. Terrier, que es el coordinador de la acreditación de subunidades de mastología, para que siga con este hilo que me parece que desencadenó el trabajo de la Dra. Pizarro.

Dr. Terrier: Primero felicitarla a la Dra. Pizarro y a todo el equipo del Hospital Fernández. Quería comentar, de parte de la Sociedad, por si ustedes no lo conocen, el Programa, tiene algunos indicadores. Desde su momento cuando se lo desarrolló, fuimos conscientes de que no era simplemente copiar, sino debíamos adaptarlo a nuestro país y a la realidad de los distintos lugares del país, del sistema público y del privado. En el futuro, hablamos justo hace una semana cuando fue el foro de expertos, es ir incrementando las exigencias, no por el solo hecho de exigir, sino por la mayor presencia de indicadores de calidad adaptados a nuestro medio que permitan certificar la calidad, no solo desde el punto de vista de la Sociedad, sino que cada centro la vaya confirmando año a año. Estoy totalmente de acuerdo con el trabajo y con todo lo que motiva el trabajo para seguir adelante.

Dr. Cuneo: Me pareció muy interesante el trabajo y viene bien esta autocrítica. Ustedes comentaron que tienen alrededor de 6 semanas de demora entre el diagnóstico y el tratamiento. Quería preguntar si esas pacientes tenían consultas previas en otros centros, porque la experiencia que yo tengo cuando uno evalúa eso, es mucho mayor la demora. No es culpa, por supuesto, del centro pero es la realidad que tenemos.

Dra. Pizarro: Sí, hay un porcentaje de pacientes que vienen con consultas previas, de hecho lo que yo mostré después de la mediana que eran 59 días pero hay un rango de pacientes que se operaron entre 10 días y hay otras que tardaron hasta 100 días. Las pacientes que tuvieron consultas previas en otros centros a veces nos resultan más sencillas porque ya vienen todas estudiadas, pero lo mayoría de las veces uno tiene que volver a solicitar algunos otros estudios o estudios faltantes y eso muchas veces nos retrasa aún más los tiempos. Hay un porcentaje de pacientes que vienen de segundas consultas o de otros centros.

Dr. Levit: Felicitarte a vos y al equipo, me pareció impecable, interesante y fue un gusto escucharte. La única pregunta que es muy concreta es, si tienen evaluadas medidas concretas para resolver este tema, que como ves en las dos primeras preguntas sale, que es la demora en la atención. Seguramente, como dice el Dr. Cuneo, debe ser mucho mayor probablemente o en la mayoría de

los hospitales públicos debe ser mayor, pero qué acciones concretas están evaluando más allá de lo que nosotros pensemos como Sociedad, internamente como servicio, para resolver esto. Es cáncer de mama, algo se debería hacer, se deberían mover hilos adentro que tal vez uno pueda analizar o estar pensando.

Dra. Pizarro: Gracias por la pregunta. Este trabajo fue y es un punto de partida. Por eso destaco su importancia. Nosotros estamos acostumbrados a leer los resultados de los trabajos y acá quisimos adentrarnos un poco más en el proceso justamente para poder identificar esas falencias, que es como correr un poco el foco del típico resultado final que puede ser supervivencia, recidiva o recaídas. Acá quisimos centrarnos en "el mientras tanto". Eso creo que es un punto de partida para empezar a poder tomar acciones y cartas en el asunto. Gracias a esto y a la bibliografía que lo avala y a las comparaciones con otros centros, podemos elevar comunicados a lo que es Jefatura, Dirección, etc., como para que se pueda reorganizar y dentro de lo posible tratar de priorizar de esta manera, si bien estamos en una situación que no es la mejor este año. Me parece importante que esto tiene que ser un punto de partida, porque sin los datos básicos de decir: "nos está pasando esto o estamos fallando acá", no podemos pedir cambios. Si tenemos números y datos concretos podemos con esa evidencia ir a solicitar algún tipo de cambio o modificación del sistema.

Dr. Levit: Si hay que analizar el núcleo, dónde está el problema, si está en la demora en los turnos, si faltan médicos, si faltan salas de consultorio, turnos prequirúrgicos para adelantar, hay tantas herramientas que uno puede tomar, pero hay que identificar porque tal vez el problema son dos o es un problema multifactorial, me parece que en este ítem que es el que más llama más la atención, es impecable, es un placer escucharlo, te vuelvo a repetir. A mí el trabajo de gestión me encanta escuchar esto, pero la verdad es que me parece que hay mucho para trabajar a partir de acá para que esto sea provechoso.

Dra. Pizarro: Tal cual, es una realidad y es el punto de partida. Esto es un análisis continuo, no sirve de nada hacerlo hoy y nunca más sino que la mejora sea a partir de estas cosas.

Dr. Cassab: Felicitarte por el trabajo. Cuando uno hace este tipo de recolección de datos es bastante tedioso, sacar todas estas estadísticas y lo que nos falta. Observé que están operando entre 4 y 5 pacientes por mes en promedio de cáncer de mama, para un hospital como el Fernández que es un centro de referencia y tiene excelentes mastólogos, por ahí me parecía poco y quería saber si hicieron algún tipo de comparación, no solo con los protocolos europeos, si no con el resto de unidades nacionales para ver en qué situación estamos.

Dra. Pizarro: Sí, el número de pacientes es ese, aproximadamente entre 50 y 60 al año. No realizamos inicialmente una comparación multicéntrica. Es una buena observación como para tenerlo en cuenta en un futuro trabajo. La principal limitante es la disponibilidad de los turnos quirúrgicos, es nuestra barrera. Ese tiene que ser nuestro primer factor a tratar de mejorar. Estaría bueno comparar diferencias entre sistema público versus privado como para ver qué datos nos pueden servir desde el punto de vista logístico o metodológico para mejorar esto.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Pizarro y colaboradores una vez más felicitaciones por el prolijo trabajo y reconocemos que hacer esto a nivel del ámbito público es más a pulmón, es más el esfuerzo, así que doblemente felicitaciones.

Cáncer de mama y embarazo. Estudio retrospectivo y descriptivo en la ciudad de Rosario.

Julia Berwart, Fedro Peccatori**, Edgardo Ábalos***, Roberto Navarini****, Ivana Strasser*****, Guillermo Paredes******, Ricardo España*******, Ivana Romero********, Hugo Fontanarrosa*********, Dalila Vidallé***********

*Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Emergencias Clemente Álvarez- Maternidad Martin. Rosario, Argentina.

** Fertilidad y Reproducción. Instituto Europeo de Oncología. Milán, Italia.

*** Jefe Servicio de Obstetricia. Maternidad Martin. Jefe de servicio de obstetricia Maternidad Martin, Vicedirector Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP). Rosario, Argentina.

**** Jefe de sección Ginecología Oncológica Htal. de Emergencias Clemente Álvarez. Directarque. Rosario, Argentina.

***** Jefa de sección Ginecología Clínica Hospital de Emergencias Clemente Álvarez.Ginecóloga Sanatorio de la Mujer. Rosario, Argentina.

****** Jefe de sección Ginecología Htal. Provincial. Rosario, Argentina.

******* Departamento de Oncología Htal. Español. Rosario, Argentina.

******** Jefa de guardia del servicio de ginecología y obstétrica del Hospital Escuela Eva Perón, ciudad de Granadero Baigorria. Argentina.

******** Departamento de Ginecología del Inst. Universitario Italiano de Rosario. Rosario, Argentina.

********* Jefa de sección Mastología Htal. de Emergencias Clemente Álvarez. Rosario, Argentina.

Correo electrónico:
dra.juliaberwart@gmail.com
Fedro.peccatori@ieo.it

Resumen

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente diagnosticado durante el embarazo (PABC, del inglés Pregnancy Associated Breast Cancer), con una incidencia de 1:3.000 embarazos.

Objetivo

Detallar las características clínicas e histopatológicas de PABC.
Comparar estadios clínicos y detallar la sobrevida de las pacientes embarazadas y puérperas.
Analizar el tratamiento durante el embarazo, los resultados obstétricos y neonatales.

Material y método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de PABC, en el período de enero de 2008 a julio de 2019 en los hospitales públicos y privados de la ciudad de Rosario.

Resultados

Del total 22 pacientes, 11 se encontraban embarazadas y 11 cursando el puerperio.
La edad promedio fue de 37.3 años. La edad gestacional (EG) promedio al momento del diagnóstico fue de 16.8 semanas.
En cuanto al subtipo histológico; el 72.72% (16 casos) ductal, 9.1% (2 casos) lobulillar, 4.54% (1 caso) medular, 4.54% (1 caso) cribiforme y 9.1% (2 casos) sin dato.
El perfil inmunohistoquímico mostró un 36.4% (8 casos) de triple negativos, 22.73% (5 casos) de Luminales A, 22.73% (5 casos) de Luminales B, 13.64% (3 casos) Her2 positivos y 4.5% (1 caso) sin dato.
Los estadios clínicos al comparar las pacientes embarazadas y puérperas fueron similares. Estadios I y II: 7 pacientes en ambos grupo, estadios III: 2 pacientes en ambos grupos y estadios IV: 2 pacientes en ambos grupos.
En el seguimiento medio de las pacientes (52.8 meses) se observó el fallecimiento de 5 de ellas (2 con diagnóstico de CM durante el puerperio y 3 durante el embarazo) y una recidiva locoregional de una paciente diagnosticada en el embarazo.
Durante el embarazo, 2 pacientes realizaron cirugía conservadora y linfadenectomía seguida de quimioterapia, 1 paciente quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía conservadora y linfadenectomía, 3 pacientes quimioterapia y 1 paciente mastectomía y linfadenectomía. En 2 casos se difirió el tratamiento luego del parto. 2 pacientes realizaron la interrupción del embarazo en el primer trimestre.
La quimioterapia fue administrada finalizado el primer trimestre. La radioterapia (RT) y la hormonoterapia se difirieron posparto, ninguna paciente realizó tratamiento anti Her2 durante la gestación.
Los recién nacidos (RN) expuestos a quimioterapia intraútero (6 casos) nacieron vigorosos y sanos, ninguno presentó malformaciones. Se presentó un solo caso de bajo peso para la EG.
El 44.4% (4 casos) de los embarazos fue finalizado a término, mientras que la finalización pretérmino representó el 55.6% (5 casos), con una EG media de 34.4 semanas. En el 100% de los RN pretérmino la finalización del embarazo fue programada.

Conclusiones

Los subtipos más frecuente fueron los tumores luminales. Se observó mayor frecuencia de tumores biológicamente más agresivos como el triple negativo comparado con la población general.
No se encontraron diferencias al comparar los estadios clínicos al momento del diagnóstico de pacientes embarazadas vs puérperas.

La quimioterapia administrada luego del primer trimestre es segura para el feto.
Se debe evitar el parto prematuro, dado el pronóstico negativo de la prematuridad en el desarrollo cognitivo de los RN.

Palabras Clave

Cáncer de mama, embarazo, puerperio, tratamiento, resultados neonatales.

Abstract

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer diagnosed during pregnancy with an incidence of 1:3.000 pregnancies.

Objective

To detail the clinical and histopathological characteristics of Pregnancy-associated Breast Cancer (PABC).
To compare clinical stages and to detail the survival of pregnant and postpartum patients.
To analyze the treatment during pregnancy, and the obstetric and neonatal outcomes.

Material and method

A retrospective, descriptive, and observational study of PABC was carried out from January 2008 to July 2019 in the state and private hospitals of the city of Rosario.

Results

Of a total of 22 patients, 11 were pregnant and 11 were in the postpartum period.
The patient's average age was 37.3 years old. The average gestational age (GA) at the time of diagnosis was 16.8 weeks.

As for the histological subtype; 72.72 % (16 cases) ductal, 9.1 % (2 cases) lobular, 4.54 % (1 case) medullary, 4.54 % (1 case) cribriform and 9.1 % (2 cases) without data.
The immunohistochemical profile showed 36.4% triple negative, 22.73% of Luminal A, 22.73% of Luminal B, 13.64% HER2 positive, and 4.5% without data.
The clinical stages when comparing pregnant and postpartum patients were similar. Stages I and II: 7 patients in both groups, stage III: 2 patients in both groups and stage IV: 2 patients in both groups.
In the mean follow-up of the patients (52.8 months), the death of 5 of them was detected (2 with a diagnosis of BC during the puerperium and 3 during pregnancy) and a locoregional recurrence of a patient diagnosed in pregnancy.
During pregnancy, 2 patients underwent conservative surgery and lymphadenectomy followed by chemotherapy, 1 patient neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery and lymphadenectomy, 3 patients chemotherapy and 1 patient underwent mastectomy and lymphadenectomy. In 2 cases, treatment was postponed after delivery. 2 patients performed the termination of pregnancy in the first trimester.
Chemotherapy was performed after the first trimester. Radiotherapy (RT) and hormone therapy were postpartum deferred. None of the patients underwent anti-Her2 treatment during pregnancy.
Newborns exposed to intrauterine chemotherapy (6 cases) were born vigorous and healthy, none of them presented malformations. Only one case presented low weight for gestational age.
44.4% of the pregnancies were due on term, while 55.6% were preterm births, with an average gestational age of 34.4 weeks. In 100 % of preterm born infants, the end of the pregnancy was scheduled.

Conclusions

The most frequent subtypes were luminal tumors. A preponderance of biologically more aggressive tumors such as triple negative was observed. The clinical stages at the time of diagnosis of pregnant and postpartum patients were similar.
Chemotherapy after the first trimester is safe for the fetus.
If possible, preterm birth should be avoided, given the negative prognostic effect of prematurity on cognitive development.

Key words

Breast cancer, pregnancy, postpartum, treatment, neonatal outcomes.

Introduccion

El CM es el cáncer más frecuente diagnosticado durante el embarazo. Se considera como tal, a todo CM diagnosticado durante el transcurso del embarazo o hasta un año posterior al parto. Representa entre el 1 y el 5% de todos los diagnósticos de cáncer en mujeres jóvenes, con una incidencia de 1: 3.000 embarazos.[1]

El constante aumento de las neoplasias malignas asociado al embarazo observado en las últimas tres décadas se explica por la progresiva tendencia de los países desarrollados a postergar la maternidad, aumentando de esta forma la edad de la primera gesta y el riesgo de padecer CM.[2]

En muchos trabajos se informa un pronóstico desfavorable para este tipo de cáncer, planteándose múltiples hipótesis para explicarlo; el comportamiento clínico y biológico de la enfermedad, la edad de la paciente o el retraso en la consulta que lleva al diagnóstico en estadios más avanzados. Sin embargo, no es claro si el pronóstico adverso es un reflejo de la asociación de la enfermedad al embarazo o simplemente refleja el grupo etario en el que se manifiesta. Los datos demuestran que las características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas del CM en el embarazo son similares a las de las pacientes en edad fértil no embarazadas. Es la edad, más que el embarazo en sí, la que condiciona las características tumorales en este tipo de pacientes.[3]

Ante la complejidad de este escenario, es indispensable el abordaje con equipos multidisciplinarios (Mastólogos, oncólogos, obstetras, ginecólogos, anatomopatólogos, radiooncólogos, neonatólogos, pediatras y psicooncólogos).
Dentro de las recomendaciones generales para el manejo de PABC, la cirugía se puede realizar en los tres trimestres del embarazo, la quimioterapia luego del primer trimestre y la radioterapia solo en el posparto.[4] Diferentes regímenes de quimioterapia pueden utilizarse con éxito y de forma segura.[5] La hormonoterapia está asociada con un riesgo aumentado de malformaciones por lo que debería posponerse al posparto.[6] Se dispone de pocos datos sobre la seguridad de los tratamientos anti Her2 durante el embarazo. Las guías actuales contraindican su uso durante el mismo.[7]
La planificación del momento del nacimiento debe tener como objetivo la finalización del embarazo a término con el fin de reducir la prematuridad y la morbimortalidad neonatal consecuente, seleccionando adecuadamente aquellas pacientes que tienen la indicación de finalizar el embarazo pretérmino por razones médico-oncológicas.[8]

Objetivo

Detallar las características clínicas e histopatológicas de PABC.
Comparar estadios clínicos, detallar la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de las pacientes embarazadas y puérperas al momento del diagnóstico.
Analizar el tratamiento aplicado en caso de diagnóstico de CM durante el transcurso del embarazo y el resultado neonatal de los fetos expuestos intraútero.

Material y metodo

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en el que se procedió a identificar las pacientes con PABC durante el período comprendido entre enero de 2008 y julio de 2019 en hospitales públicos y privados de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario invasor durante el embarazo o hasta 12 meses posteriores al parto.

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ y diagnóstico de CM luego de los 12 meses del parto.

Para la recolección de datos de los hospitales públicos, se trabajó mediante el sistema de estadística CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es un sistema que convierte términos diagnósticos de palabras a códigos alfanuméricos, permitiendo su almacenamiento y posterior recuperación para el análisis de la información. Se buscaron los códigos C50 (en el CIE-10 representan los casos de CM) y, sobre esta población, las pacientes que habían tenido un ingreso por maternidad independientemente de la causa del mismo.

Se trabajó con cinco hospitales públicos: Maternidad Martin, Hospital de Emergencias Clemente Álvarez, Hospital Provincial del Centenario, Hospital Roque Sáenz Peña y Hospital Escuela Eva Perón.

En los hospitales privados la información utilizada se obtuvo de la revisión de historias clínicas, de la base de datos de anatomía patológica y de fichas de oncología de profesionales (oncólogos, mastólogos y ginecólogos) pertenecientes al Instituto Cardiovascular de Rosario, Hospital Italiano de Rosario, Sanatorio de la Mujer y Hospital Español de Rosario.

Las variables estudiadas fueron:

- Datos oncológicos: edad al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de riesgo, características tumorales, estadio clínico, tratamientos realizados y seguimiento a largo plazo.

- Datos obstétricos: EG al momento del diagnóstico, modo de parto y EG a la finalización del embarazo.

- Datos neonatales: puntuación de Apgar, peso al nacer, complicaciones neonatales y seguimiento de los RN a largo plazo.

La estadificación se realizó de acuerdo con la 7° edición de TNM AJCC.

Según el status de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), la oncoproteína Her2 y el índice de proliferación KI-67, se definieron las categorías moleculares en los siguientes subtipos por inmunohistoquímica:

• Luminal A (receptores hormonales positivos, Her2 negativo y Ki-67<14%).

• Luminal B (receptores hormonales positivos, Her2 negativo y Ki-67 > ó = 14%).

• Luminal Her2 (Receptores hormonales positivos, Her2 positivo).

• Subtipo Her2 (Receptores hormonales negativos, Her2 positivo).

• Triple Negativo (Receptores hormonales negativos, Her2 negativo).

La Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) fue definida como el tiempo en meses desde la fecha de la cirugía hasta el primer evento, ya sea recidiva local, carcinoma contralateral o muerte, lo que ocurriera primero.

La Supervivencia Global (SG) fue definida como el tiempo desde la cirugía hasta la muerte, de cualquier causa.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas utilizando el método de Kaplan Meier.

Se confeccionó una base de datos tabla Excel. Se realizó procesamiento de datos según objetivos detallados anteriormente, confección de gráficos y tablas, resultados y conclusiones comparando los datos obtenidos con la bibliografía disponible.

Gráfico 1. Edad de las pacientes.

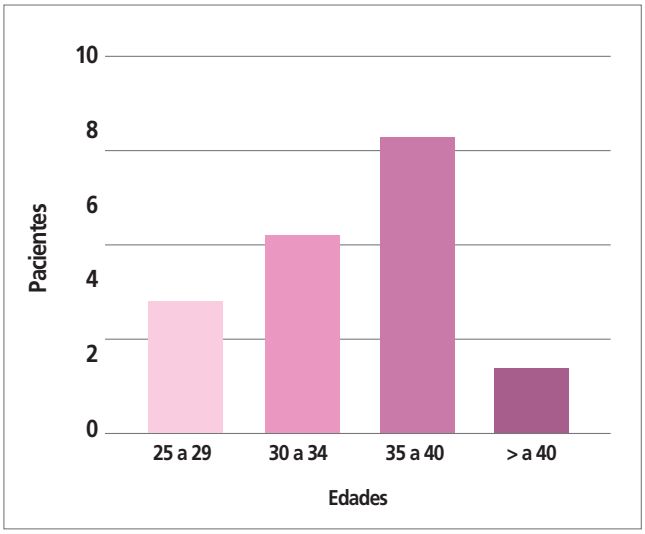
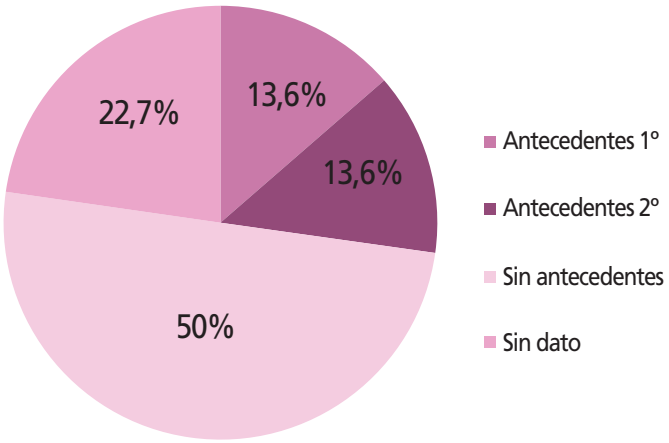


Gráfico 2. Antecedentes familiares.



Resultados

Durante el período mencionado, el total de casos recabados fue 30, en 8 no pudo obtenerse el historial médico completo quedando excluidos del estudio.
Se incluyeron 22 pacientes. 11 con diagnóstico de CM durante el transcurso del embarazo y 11 en el puerperio (hasta un año de transcurrido el parto).
La edad promedio al momento del diagnóstico de PABC fue de 37.3 años, con un rango que varía de 27 a 43 años.

La EG promedio de las pacientes que se encontraban embarazadas al momento del diagnóstico fue de 16.8 semanas (6 cursaban el primer trimestre del embarazo, 1 el segundo trimestre y 4 el tercer trimestre).
El total de pacientes puérperas presentaban lactancia materna positiva al momento del diagnóstico.
Al analizar los antecedentes familiares de CM, 13.64% (3 casos) presentó antecedentes familiares de primer grado, 13.64% (3 casos) de segundo grado, 50% (11 casos) no presentaron antecedentes y 22.72% (5 casos) se desconoce el dato (Gráfico 2).

El motivo de consulta más frecuente fue el tumor mamario que representó el 59.1% (13 casos), le siguen el control médico de rutina en el 31.8% (7 casos) y el 9.1% (2 casos) por eritema y edema mamario, presentándose como carcinomas inflamatorios.
Todas las pacientes fueron estudiadas con ecografía mamaria bilateral como primer metodología de estudio.
La mamografía bilateral se les realizó a todas las pacientes, a excepción de una de ellas en la cual sólo se realizó ecografia. En 4 que se desconoce el dato.
Todas fueron estudiadas con punción con aguja gruesa bajo guía ecográfica de las lesiones sospechosas proporcionando el diagnóstico histológico de carcinoma, a excepción de un resultado informado como no representativo que requirió de biopsia escisional de la lesión con la cual se obtuvo el diagnóstico de carcinoma y otro caso en

el cual se realizó una biopsia de piel de mama con pinza sacabocado (punch).

La presentación imagenológica más frecuente fue la opacidad nodular irregular.

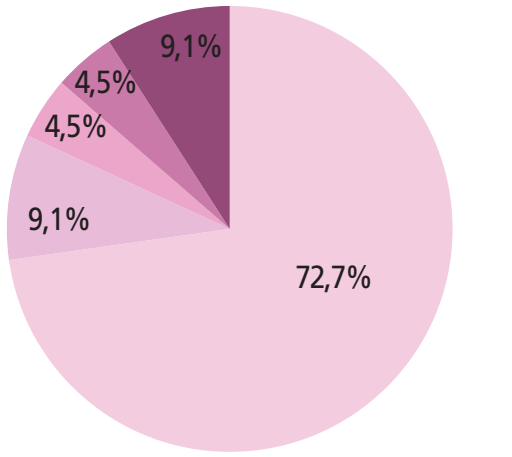
Todas las mamografías fueron informadas con el sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), las ecografías no fueron estandarizadas bajo este idioma.

La discordancia eco-mamográfica se observó en 2 casos en las cuales la ecografía detectaba un nódulo sólido e irregular y la mamografía fue informada como BIRADS 2. Resultando en una tasa de falsos negativos del 9%.

El tamaño tumoral medio fue de 3.4 cm (rango entre 1.5 cm a 10 cm). El compromiso clínico axilar se evidenció en 9 de las 22 pacientes (40.9%), en uno de los casos el compromiso fue bilateral. No se observó ningún caso de localización mamaria bilateral al momento del diagnóstico, 12 casos localizados en mama derecha y 10 en mama izquierda.

En cuanto al subtipo histológico; el 72.72% (16 casos) ductal, 9.1% (2 casos) lobulillar, 4.54% (1 caso) medular, 4.54% (1 caso) cribiforme y 9.1% (2 casos) sin dato. (Gráfico 3).

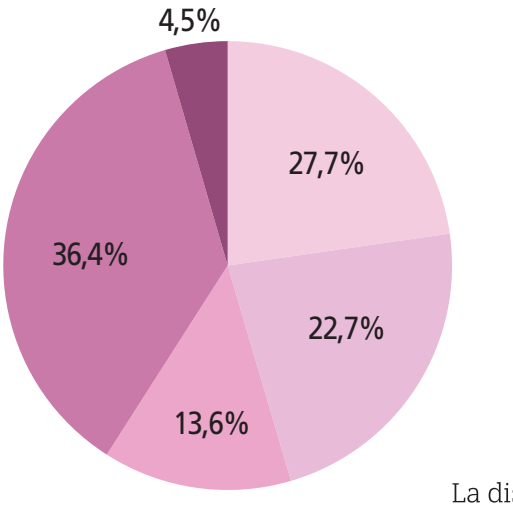
Gráfico 3. Subtipo histológico.



El 72,7% (16 casos) de las neoplasias tuvieron una alta actividad proliferativa con un Ki67 ≥14%. Para determinar el grado histológico se utilizó el índice de Nottingham (Bloom y Richardson modificado) 50% (11 casos) fueron alto grado, 18.2% (4 casos) grado moderado, 4.5% (1 caso) bajo grado y 27.3% (6 casos) se desconoce el dato.

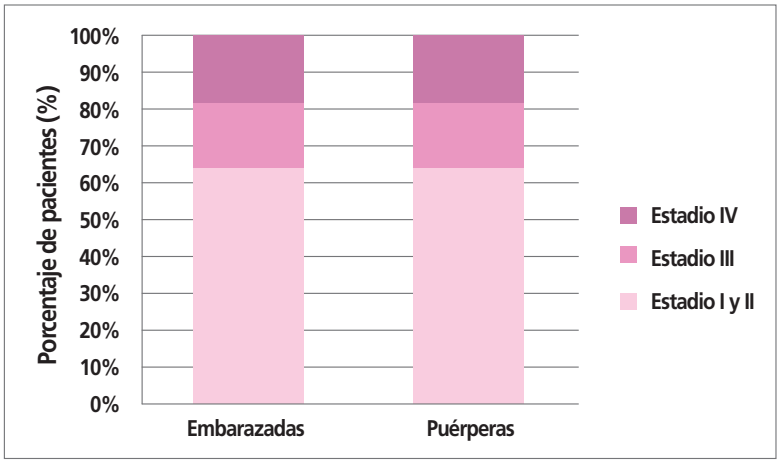
El perfil inmunohistoquímico mostró un 36.4% (8 casos) de triple negativos, 22.73% (5 casos) de Luminales A, 22.73% (5 casos) de Luminales B, 13.64% (3 casos) Her2 positivos y 4.5% (1 caso) sin dato (Gráfico 4).

Gráfico 4. Clasificación por Inmunofenotipo.



La distribución por estadios si comparamos ambos grupos (embarazadas vs puérperas) fue similar: 36.3% Estadio IA (4 casos) de las embarazadas y 27.2% (3 casos) de las puérperas; 18.2% Estadio IIA (2 casos) de las embarazadas y 27.2% (3 casos) de las puérperas; 9.1% Estadio IIB (1 caso) de las embarazadas y 9.1% (1 caso) de las puérperas; 9.1% Estadio IIIA (1 caso) de las puérperas; 18.2% (2 casos) Estadio IIIB de las embarazadas y 9.1% (1 caso) de las puérperas; 18.2% Estadio IV (2 casos) de

Gráfico 5. Estadios tumorales.



las embarazadas y 18.2% (2 casos) de las puérperas.
Si agrupamos en estadios I y II: 7 pacientes embarazadas y 7 puérperas, estadios III: 2 pacientes en ambos grupos y estadios IV: 2 pacientes en ambos grupos (Gráfico 5).

Respecto a los tratamientos realizados en las pacientes embarazadas al momento del diagnóstico; 6 realizaron quimioterapia durante el embarazo y 4 recibieron tratamiento quirúrgico durante el mismo. La RT y la hormonoterapia se difirieron posparto, ninguna paciente realizó tratamiento anti Her2 durante la gestación.

El total de pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico durante el embarazo (4 casos) fue diagnosticado en estadios iniciales. En 3 casos se realizó cirugía conservadora y linfadenectomía y en un caso mastectomía y linfadenectomía. No se realizó biopsia del gangio centinela (BGC). Todos los ganglios linfáticos analizados por diferido resultaron negativos para micro-macrometástasis y células tumorales aisladas (ITC).
Una paciente fue tratada con mastectomía y linfadenectomía en el segundo trimestre del embarazo, a las 20 semanas de gestación, posterior al parto realizó RT y hormonoterapia.
En dos pacientes con diagnóstico de CM durante el segundo trimestre se realizó cirugía conservadora y linfadenectomía a las 19 semanas de gestación en una de ellas y a las 20 semanas en otra. Ambas continuaron con quimioterapia adyuvante con doxorrubicina durante el transcurso del embarazo. Finalizado el mismo continuaron con quimioterapia, seguido de RT y hormonoterapia.
La cuarta paciente con diagnóstico de CM a las 9 semanas de gestación, finalizado el primer trimestre comenzó neoadyuvancia con doxorrubucina y ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos seguido de cirugía conservadora y linfadenectomía en el tercer trimestre del embarazo (28 semanas de gestación), realizando RT posparto.
Dos pacientes comenzaron tratamiento neoadyuvante sistémico luego del primer trimestre de gestación con AC, completando el mismo durante el puerperio con posterior tratamiento quirúrgico y RT.
Una paciente con diagnóstico de CM a las 14 semanas de gestación comenzó tratamiento neoadyuvante con doxorrubicina, luego del primer ciclo decidió suspenderlo y no realizar ningún tratamiento posterior.

Por último, en dos pacientes con diagnóstico de CM a las 35 semanas de embarazo se difirió el tratamiento luego del parto y dos pacientes decidieron junto al comité de ética de sus respectivos hospitales la interrupción del embarazo en el primer trimestre, ambas con estadio metastásico al momento del diagnóstico.

Los esquemas de quimioterapia realizados fueron con AC y con doxorubicina sola (Tabla 1).

Tabla 1: Esquemas de quimioterapia, número de ciclos administrados durante el embarazo, EG en semanas al último ciclo y finalización del embarazo en semanas.

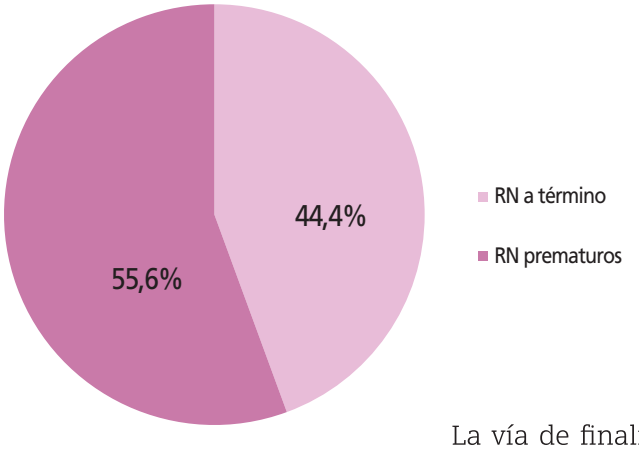
Pacientes	Esquemas de quimioterapia	Nº de ciclos	EG al último ciclo	Finalización embarazo
	Neoadyuvante			
1	Doxorubicina + Ciclofosfamida	2	35	35
2	Doxorubicina	1	21	38
3	Doxorubicina + Ciclofosfamida	4	36	38
4	Doxorubicina + Ciclofosfamida	4	24	32
	Adyuvante			
5	Doxorubicina	2	32	34
6	Doxorubicina	4	35	38

A excepción de la paciente que decidió discontinuar la quimioterapia neoadyuvante luego del primer ciclo, el resto de las pacientes obtuvo una buena adherencia al tratamiento y en ningún caso se observó suspensión por efectos adversos.

El inicio de quimioterapia fue en todos los casos luego de finalizado el primer trimestre de gestación. El intervalo de tiempo entre la administración del último ciclo y la finalización del embarazo fue menor de tres semanas en tres pacientes, siendo de tres días para una de ellas y de dos semanas para las otras (Tabla 1).

El 44.4 % (4 casos) de los embarazos fue finalizado a término, EG media de 37.5 semanas (rango entre 37-38 semanas), mientras que la finalización pretérmino representó el 55.6% (5 casos), con una EG media de 34.4 semanas (rango entre 32-36 semanas). No se observaron casos de RN prematuros extremos (Gráficos 6)

Gráfico 6. Clasificación de RN según EG.



La vía de finalización del embarazo fue programada en el 88.9% (8 pacientes). Solo una paciente comenzó el trabajo de parto con inicio espontáneo a las 38 semanas. La vía de finalización más frecuente fue la cesárea que representó el 77.8% (7 casos).

De los 6 fetos expuestos a quimioterapia intraútero, nacieron 6 niños vigorosos (puntaje de Apgar 9 al primer minuto y 10 al quinto minuto) y sanos. Ningún RN presentó malformaciones. La media del peso al nacimiento fue de 2.720 Kg (rango entre 2.490-3.300 Kg). Se presentó un solo caso de bajo peso para la EG (menor al percentil 10) y tres RN requirieron de ingreso a neonatología por prematurez.

El seguimiento medio de los niños expuestos a quimioterapia intraútero fue de 42,3 meses (rango de 14 a 96 meses). Todos obtuvieron un adecuado desarrollo psicomotriz.

El seguimiento medio de las pacientes incluidas en el estudio (22 casos) fue de 52,8 meses (rango de 22 a 263 meses). Se observó el fallecimiento de 5 de ellas, cuatro se encontraban en estadio metastásico al momento del diagnóstico, 2 diagnosticadas durante el trascurso del embarazo y 2 durante el puerperio. La paciente restante fue diagnosticada en un estadio inicial durante el embarazo, por razones que se desconocen decidió abandonar el tratamiento sistémico y no continuar con ningún tipo de tratamiento, falleció a los dos años del diagnóstico.

En el seguimiento a 48 meses, el 72.73% de las pacientes diagnosticadas durante el embarazo y el 80% de las pacientes diagnosticadas durante el puerperio se encontraban vivas.

Se observó un caso de recidiva locorregional, en una paciente de 33 años con diagnóstico de CM ductal infiltrante, triple negativo, estadio clínico IA, que cursaba un embarazo de 35 semanas al momento del diagnóstico, se finalizó el embarazo a las 37 semanas y se le realizó en el posparto inmediato neoadyuvancia seguida de cirugía conservadora y RT. Posterior a los 74 meses tuvo una recidiva homolateral de un tumor ductal infiltrante, luminal B.

Se desconoce el seguimiento de una paciente diagnosticada durante el puerperio, que finalizado el tratamiento quirúrgico no concurrió a las consultas posteriores.

El resto de las pacientes se encuentran libres de enfermedad a la fecha.

Las curvas de Kaplan Meier para SG y SLE se muestran en las figuras 7 y 8, no habiendo diferencias significativas para ambos grupos (p=0.8 y 0.4 respectivamente).

Gráfico 7. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia global.

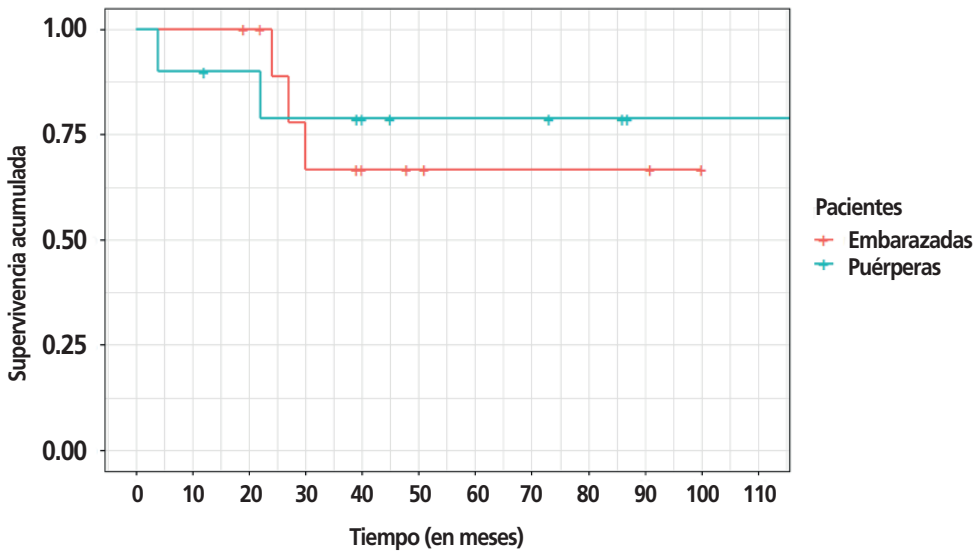
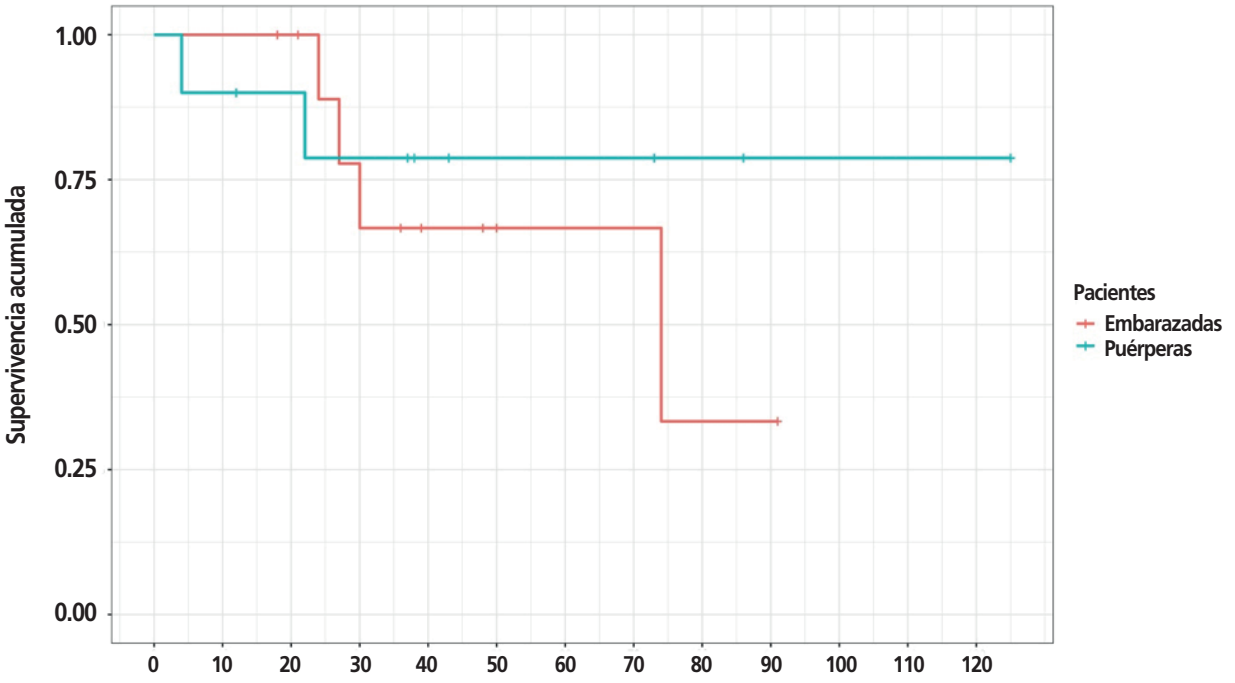


Gráfico 8. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad.



Discusion

La incidencia de CM aumenta con la edad. Sólo el 4-7% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. Sin embargo, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo y su incidencia muestra una tendencia de crecimiento progresivo.[9]

Un estudio del Hospital M. D. Anderson Cancer Center de 57 pacientes con PABC, describe una edad promedio de 33.5 años y una edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de 17,4 semanas.[10]

En nuestra población de estudio (22 pacientes) la edad promedio fue de 37.3 años y la edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de las pacientes embarazadas (11 pacientes) de 16,8 semanas.

Estas pacientes presentan con mayor frecuencia subtipos tumorales con mal pronóstico. La biología tumoral suele ser más agresiva caracterizándose por presentar tumores de mayor grado y mayor proporción de tumores triple negativos, características propias de los tumores mamarios en pacientes jóvenes. Un estudio de caso-control realizado en Argentina en el Hospital J.A Fernández; compara 32 pa-

cientes con PABC con 218 controles con CM en menores de 40 años, no encontrando diferencias significativas en las características biológicas tumorales entre ambos grupos.[11]

En el presente estudio los subtipos tumorales más frecuentes fueron los tumores receptores hormonales positivos (luminales) en un 45.4%, seguidos de tumores triples negativos en un 36.4%.

El CM en pacientes menores de 40 años se caracteriza por presentar tumores ductal infiltrante en un 80-90% y de alto grado en aproximadamente 60%.[12]

En la presente casuística la histología tumoral más frecuente fue el ductal infiltrante en un 72.7%, observándose un alto grado histológico en el 50% de los tumores. El 72.7% presentó alta actividad proliferativa con un Ki67 ≥14%.

Diversos estudios reportan peor pronóstico cuando el CM se diagnostica en el puerperio.[13-14] En este trabajo no se encontraron diferencias al comparar los estadios clínicos de las pacientes embarazadas con las pacientes puérperas.

Una limitante del presente estudio es el limitado número de casos, el no tratamiento de una paciente diagnosticada durante el embarazo y el tiempo de seguimiento de las mismas (de 22 a 263 meses). No es posible sacar conclusiones respecto a la sobrevida al comparar ambos grupos.

El tratamiento de PABC debe realizarse siguiendo en lo posible los esquemas estándar de las pacientes jóvenes no embarazadas.[15] La mayoría de los esquemas terapéuticos pueden ser utilizados con seguridad, dependiendo de la edad gestacional.[5]

La cirugía debe seguir el mismo protocolo válido para pacientes no embarazadas. Se puede realizar con seguridad cirugía conservadora. Sin embargo, se debe prestar especial atención a la planificación de la estrategia terapéutica en el primer trimestre del embarazo. Cuando se decide por una cirugía conservadora, es necesario considerar que retrasar la RT después del parto (por lo tanto, alrededor de 6 meses) puede aumentar el riesgo de recurrencia local. Dado que la mayoría de estas pacientes presentan tumores biológicamente agresivos, la quimioterapia adyuvante suele estar indicada permitiendo por lo tanto, realizar cirugía conservadora y retrasar la RT posparto.[16]

La BGC para la estadificación de ganglios linfáticos regionales es segura y puede ser realizada durante el embarazo. Diversos estudios han demostrado la seguridad de esta técnica con tecnecio.[17-18]

De las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente durante el embarazo a una de ellas se le realizó mastectomía y linfadenectomía, y a tres cirugía conservadora y linfadenectomía. La realización de BGC podría haber evitado la disección axilar y las comorbilidades que conlleva, ya que el resultado de la anatomía patológica por diferido fue negativo para micro-macrometástasis. En este punto es importante considerar la dificultad en el acceso a la técnica con tecnecio, sobre todo en el ámbito público años atrás.

La quimioterapia luego del primer trimestre es segura y puede administrarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los protocolos más utilizados incluyen combinaciones con antraciclinas y ciclofosfamida.[19-20] Una cantidad creciente de evidencia sugiere que se pueden administrar taxanos durante el embarazo cuando esté clínicamente indicado.[21]

En el presente, se observa que los esquemas más frecuentemente utilizados fueron con antraciclinas más ciclofosfamida, o con antraciclinas solas.

El nacimiento debe planificarse luego de 3 semanas de finalizada la quimioterapia para evitar que coincida con la fase de mielosupresión materna y fetal que puede estar asociada con complicaciones graves en los RN como hemorragia, anemia, neutropenia, infecciones, entre otras. Por este motivo no se debe administrar quimioterapia después de la semana 35 de gestación.[22]

Si bien tres pacientes tuvieron un intervalo menor a tres semanas, no se observó efectos adversos en los RN.

La exposición a la quimioterapia en el primer trimestre (período de organogénesis) se asocia a un riesgo de malformaciones fetales del 8-25% comparado al 4% de la población general no expuesta. Si la quimioterapia es administrada luego del primer trimestre, el riesgo de malformación se reduce, siendo el mismo que el de la población no expuesta.[23]

Ninguna paciente recibió quimioterapia durante el primer trimestre. En las pacientes expuestas durante el segundo y tercer trimestre (6 casos) no se observó malformación ni muerte fetal.

Las posibles secuelas a largo plazo debido a la exposición de quimioterapia intraútero siguen representando un campo de gran interés y preocupación en el contexto del tratamiento del cáncer y embarazo; tanto en la salud general, el desarrollo cognitivo y conductual, como así también en el posible daño neurológico y cardíaco. Este último

debido a la exposición con antraciclinas. Los datos disponibles acerca de los resultados de niños expuestos a quimioterapia son tranquilizadores, sin embargo es importante un seguimiento de los mismos a corto plazo, como así también a largo plazo, para evaluar potenciales efectos adversos en la fertilidad futura y el desarrollo de cáncer.[24]

En el seguimineto medio de los niños expuestos a corto plazo (42.3 meses) no se observó afectación cardíaca en ningún caso y todos tuvieron un desarrollo psicomotriz normal.

Una complicación importante asociada al cáncer y embarazo son los RN de bajo peso para la EG; definidos como un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 según la EG y el sexo. En un estudio del International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) 24 (25%) de 95 niños expuestos a quimioterapia tuvieron un bajo peso para la EG-[25]

En el presente estudio, del total de niños expuestos[6] se observó un sólo caso de bajo peso para la EG.

Acorde con las recomendaciones actuales, ninguna paciente recibió hormonoterapia ni terapia anti-Her2 durante la gestación.

Una revisión reciente de la literatura informa una tasa de malformación del 20,5% en los RN de madres expuestas a tamoxifeno, lo que contraindica su uso durante el mismo.[6]

La mayor evidencia disponible sobre la exposición a trastuzumab durante el embarazo incluye un total de 34 pacientes. En más del 70% de las pacientes tratadas con Trastuzumab durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se observó oligohidramnios, efecto que parece ser reversible luego de la interrupción del fármaco.[7] En 29 casos expuestos durante el primer trimestre la exposición no se asoció a oligohidramnios ni a malformaciones fetales. En contraste con la quimioterapia, la exposición a trastuzumab durante el primer trimestre no estaría asociada a malformaciones congénitas.[5] En el trial HERA, 25% de las pacientes expuestas tuvieron abortos espontáneos.[26]

La planificación al momento del nacimiento debe tener como objetivo lograr un embarazo a término (37 semanas o más). El riesgo neonatal más frecuente en las pacientes embarazadas con cáncer es la prematurez, que afecta aproximadamente al 48% de las pacientes en contraste con la prevalencia de la población general que es del 7-8%. Suele ser iatrogénico en el 88% de los casos, mientras que sólo el 12% es espontáneo.[8]

La tasa de prematuros en Argentina es del 8,5% con una variación interprovincial de 5,3% a 11,4%. Los niños nacidos prematuramente tienen tasas más altas de parálisis cerebral, de déficit en el neurodesarrollo, de desórdenes de aprendizaje y de enfermedades de las vías respiratorias, respecto de los nacidos a término.[27]

Los RN pretérminos en el presente trabajo representaron el 55.6%. En el 100% de los casos la finalización fue programada.

Conclusion

Coincidiendo con los datos aportados por la literatura se observó que los subtipos tumorales más frecuentes fueron los luminales, se observó mayor preponderancia de tumores biológicamente más agresivos como el triple negativo.

No se encontraron diferencias al comparar los estadios clínicos al momento del diagnóstico de pacientes embarazadas vs puérperas.

La quimioterapia administrada luego del primer trimestre es segura para el feto. No se observaron casos de muerte ni malformación fetal por la exposición intraútero.

Siempre que sea posible, el objetivo en el manejo de PABC debe ser finalizar el embarazo a término, reduciendo así la tasa de RN pretérmino y la morbimortalidad neonatal.

Referencias

1. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Ngri E, Peccatori, F. A. Frecuency of pregnancy related cancer: a population-based linkage study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27:613-619

2. Andersson T. M, Johansson A. L, Fredriksson I, Lambe M. D. Cancer during pregnancy and the pospartum priod: a population-based study. *Cancer*. 2015; 121: 2072-2077

3. Azim H. A, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: A case-control study. *Acta Oncol*. 2012; 51:653-661

4. Martínez M. T, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo J. M, Lluch A. Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature. *Eur J Obstet & Gynecol Reprod Biol*. 2018; 230:222-227

5. Peccatori F. A, Lambertini M, Scarfone G, Del Pup L, Codacci-Pisanelli G. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med*. 2018; 15:6-13

6. Buonomo B, Brunello A, Noli S. Et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care*, 2019; 1-9

7. Goller SS, Markert UR, Fröhlich K. Trastuzumab in the Treatment of Pregnant Breast Cancer Patients - an Overview of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79:618-625

8. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol*. 2018; 19:337-346

9. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics,2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67:439-448

10. Hahn K, Johnson P, Gorndon N, et al. Treatment of pregnant breast cáncer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cáncer* 2006; 107:1219-12268

11. Yoshida M V, Buffa R, Conde I, et al. Características clínico-patológicas del cáncer de mama y embarazo estudio retrospectivo de caso-control. Experiencia del Servicio de Patología Mamaria del Hospital J. A. Fernández, CABA. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32: 287-302

12. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res* 2012; 14:55

13. Goddard ET, Bassale S, Schedin T, et al. Association between postpartum breast cancer diagnosis and metastasis and the clinical features underlying risk. *JAMA Netw Ope*n 2019; 2:e186997

14. Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 138:549-59

15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESOeESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol* 2020; 31:674-696

16. Dominici L. S, Keurer H. M, Babiera G. et al. Wound Complications from Surgery in Pregnancy-Associated Breast Cancer (PABC). *Breast Disease*. 2010; 31:1-5

17. Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:551–7

18. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 78-83

19. Peccatori FA, H.A. Azim, Jr, R. Orecchia, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: 160-170

20. Peccatori FA, Azim Jr HA, Scarfone G et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115: 591-594

21. Mir O, Berveiller P, Goffinet F. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010; 21:425-426

22. Federic Amant. Textbook of Cancer in Pregnancy. *European Society of Gynaecological Oncology,* 2017

23. Vandenbroucke T, Verheeche M., Fumagalli M, et al. Effects of cáncer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;14:302-310

24. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:256–64

25. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824–34

26. Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133: 387-391 ◄

27. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de amenaza de parto pretérmino, atención del parto pretérmino espontáneo y rotura prematura de membranas. Direccion Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de la Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Edición 2015 ◄

Agradecimientos

Especial agradecimiento a las Dras. Alejandra M. García y Gabriela B. Candás por su motivación y colaboración en la revisión del presente trabajo.
Al Dr. Roberto Navarini, Dra. Vidallé Dalila, Dra. Ivana Strasser, Dra Andrea B. Casella, Dr. Guillermo Paredes, Dr. Ricardo España, Dr. Hugo Fontanarrosa y Dra. Ivana L. Romero, por su colaboración con la información recabada para la realización del presente estudio.
A las Estadísticas de la Salud Pública de Rosario por su colaboración en la búsqueda de las pacientes incluidas en el estudio; Viviana Gonzalez (Maternidad Martin), Ana Pendino (Hospital Emergencias Clemente Álvarez), Andrea Celentano (Hospital Escuela Eva Perón) y Sabrina Aita (Hospital del Centenario).

Debate

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Berwart y felicitaciones por su prolijo y excelente trabajo. Sabemos que es difícil reunir estas casuísticas así que bienvenida la iniciativa suya de reunir una casuística colaborativa entre distintos centros. Esta presentación biológica de los tumores, no por el embarazo en sí, si no por la edad de las pacientes. La mayoría fueron luminales, pero mucho menos que vemos los luminales habitualmente en otras etapas, mucho más triples negativos, más grado 3 y obviamente son biologías más agresivas por los pacientes jóvenes y esto se acompaña de alto grado de mayor incidencia de Ki-67 alto, de menor incidencia de estadios iniciales y en el otro extremo mayor estadio 4 con la mortalidad que ustedes han tenido. Lo que subrayó muy bien sobre el final que lo importante es evitar finalizar el embarazo en pretérmino y que la mayoría de las veces es por indicación de los médicos, que no debería ser así por los riesgos que esto conlleva. Aún así en su serie el 55%, si no me equivoco, finalizaron pretérmino y gracias a Dios no tuvieron complicaciones. Decía que junto con estos factores de mal pronóstico en la casuística hubo un 41% de axilas positivas, que es mucho más de lo habitual, pero en la otra mano hay un 60% de axilas que fueron negativas y sin embargo les hicieron linfadenectomía axilar a todos los casos y no biopsia de ganglio centinela. Usted mencionó al pasar que una explicación sería por el inicio temprano de la serie y porque la casuística se daba tal vez más en hospitales públicos donde es más difícil obtener el tecnecio. Sin embargo la mayor parte de los casos fue por el ámbito privado. La pregunta era si había algún otro factor que los hizo no llevar a cabo la biopsia de ganglio centinela además del inicio temprano de la serie o de que fueran casos en hospitales públicos.

Dra. Berwart: Sí, el otro factor fue una de las pacientes que realizó la cirugía postneoadyuvancia. Es discutible obviamente, se podría hacer el ganglio centinela con tecnecio igual y estaría bien también pero puede ser otro de los factores que condicionó

Dr. López: ¿Se utilizó Doppler fetal para evaluar la salud fetal en el tercer trimestre?

Dra. Berwart: En todas las pacientes con cáncer de mama durante el embarazo el seguimiento obstétrico que se hace es de alto riesgo, deben seguirse por alto riesgo, y se les realizaba Doppler fetal pero no estuvo dentro de los objetivos del trabajo y por ende no sabría decirle los resultados, pero sí su uso está indicado.

Dr. Billinghurst: Te felicito porque no es fácil juntar el número de pacientes como decía el Dr. Uriburu y todos los números coinciden con las publicaciones internacionales. Una pregunta que ya se me aclaró era por qué no habían hecho la linfadenectomía axilar, esa te estaba por preguntar, siendo que describiste que se podía hacer. Hubo dos casos que interrumpieron el embarazo al principio ¿No las asesoraron sobre que la interrupción del embarazo no cambia el pronóstico?

Dra. Berwart: Sí, toda paciente que desea finalizar el embarazo hay que explicarle que el pronóstico no mejora por finalizarlo, que no tiene indicaciones de finalizarlo, pero esas dos pacientes se encontraban en estadio metastásico al momento del diagnóstico, uno era un carcinoma inflamatorio y ellas decidieron finalizar el embarazo.

Dr. Billinghurst: ¿Cómo fue el pronóstico de las pacientes después de la interrupción del embarazo, qué sobrevida tuvieron?

Dra. Berwart: A dos años.

Dr. Billinghurst: Entonces podrían haber nacido los fetos concebidos, y vemos que la interrupción del embarazo es la eliminación de dos vidas y no se dio la oportunidad de que sobrevivan los por lo menos una de esas vidas.

Te felicito, muy lindo el trabajo y muy claritos los números de entrada, muy sintético.

Dr. Cuneo: Me pareció muy bien presentado el trabajo y coincide con lo que venimos viendo siempre de los trabajos de este tipo. Quería hacer dos preguntas. Por un lado tumores grandes y mucho compromiso axilar. ¿Esas pacientes tenían controles previos? Por otro lado observé que había un 14% con HER2 positivo y a la vez no se hizo tratamiento en ningún caso con trastuzumab. ¿Por qué no se hizo? ¿Existe una posibilidad de ofrecerle un aborto y hacerlo?

Dra. Berwart: La primera pregunta es muy difícil de responder porque al ser pacientes jóvenes no está indicado, a no ser que sean pacientes de alto riesgo, el control anual o el control de rutina. La segunda pregunta con respecto al HER2, cuando hablo de las características tumorales englobo tanto a las pacientes embarazadas al momento del diagnóstico y a las puérperas al momento del diagnóstico y las HER2 eran puérperas al momento del diagnóstico. Si hubiese sido que era embarazada al momento del diagnóstico el trastuzumab está contraindicado durante el mismo. Lo que hay que hacer es empezar la quimioterapia y realizar el tratamiento antiHER2 durante el puerperio. Si la paciente venía recibiendo el tratamiento y queda embarazada tampoco es indicación de abortar.

Dr. Cuneo: Al día de hoy hay discusión al respecto de eso. Yo tuve un caso y lo llevamos a un aborto terapéutico, se le bajaba el 50% la posibilidad de una neoadyuvancia que tenemos que hacer. Pero hay publicaciones más recientes que dicen que no habría contraindicación.

Dra. Berwart: El tema es que el trastuzumab está asociado a oligo y al hidramnios. Nosotros hicimos una publicación este año con el Dr. Pedro Peccatori, presentamos un caso y una actualización del tema. Si bien no está asociado a la tasa de malformaciones sí está asociado a oligo, al hidramnios y a la muerte fetal. Entonces indicarlo durante el embarazo es complicado.

Dr. Uriburu: El Dr. Pedro Peccatori, coautor de este trabajo es director de la División Ginecología Oncológica del Instituto Europeo de Milán. Quisiéramos tener la oportunidad de escuchar sus comentarios sobre este trabajo.

Dr. Peccatori: Muchas gracias por esta hermosa presentación. Creo que es importante subrayar que es difícil encontrar casos de cáncer en el embarazo, especialmente porque es una situación rara; porque describir una población tan rara con tanta precisión creo que es de un gran valor, por lo cual felicito a la doctora Berwart y al grupo de colaboradores que trabajaron con ella para recolectar estos casos. Pienso que la descripción de la casuística es consistente con lo que ya sabíamos y que ayuda a enriquecer el conocimiento que hay sobre esta situación de una manera muy coherente e importante, especialmente teniendo en cuenta que la mayoría de la información conocida, proviene de los Estados Unidos y no de Europa, aunque la perspectiva de Latinoamérica también creo que es importante y los resultados son muy similares a los del resto del mundo y este es un cumplido que hago por la forma en que se trata a los pacientes.

Dr. Uriburu: Muchas gracias. ¿Quiere agregar algo sobre lo que respondía recién la Dra. Berwart acerca de la utilización del trastuzumab en estas pacientes?

Dr. Peccatori: El problema del uso del trastuzumab y el pertuzumab en el embarazo sigue siendo especialmente en el segundo y tercer trimestre. Existe evidencia de que las pacientes que permanecen embarazadas durante la aplicación de trastuzumab pueden tener las principales complicaciones, o no, si se interrumpe el tratamiento con trastuzumab. Pero comenzar con trastuzumab en el segundo o tercer trimestre puede ser realmente peligroso para el feto, por el riesgo de oligohidramnios. En estos casos es mejor comenzar con antraciclinas, puede agregar sucesivamente un

taxano más trastuzumab y pertuzumab luego del parto. Es cierto el punto del Dr. Cuneo en el tratamiento neoadyuvante, si el tumor es localmente avanzado. Tenemos un poco de dificultad en la mejor opción y privilegiar el mejor tratamiento para la madre ante un posible efecto secundario para el bebé -oligohidramnios-, o se puede interrumpir el embarazo. Son siempre decisiones muy difíciles; es necesario tener en cuenta y explicar a las pacientes que existe este riesgo de oligohidramnios incluida la muerte fetal para luego decidir lo mejor.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. Peccatori, un honor y un placer tenerte una vez más en Buenos Aires con nosotros en esta reunión científica.

Dr. Peccatori: El honor es para mí. Muchas gracias.

Dr. Uriburu: La Dra. Vidallé, que es coautora del trabajo hace un aporte a la pregunta que habíamos hecho sobre ganglio centinela. Ella dice que además tuvieron una gran negativa de diagnóstico por imágenes. Yo interpreto que debe decir de medicina nuclear, para realizar el ganglio centinela con tecnecio a pesar de que la bibliografía y la experiencia lo avala. No me parece raro porque nos ha pasado alguna vez que desde medicina nuclear eran temerosos cuando nosotros les acercábamos la evidencia de que sí se podía hacer. Así que gracias Dra. Vidallé por el aporte.

Les agradezco a todas los presentadores por sus excelentes y prolijas presentaciones, gracias a todos ustedes por su participación una vez más aquí y en Europa, buenas noches.

Cáncer de mama triple negativo.

Belén De Fazio

Resumen

Introducción

Los cánceres de mama triple negativos representan el 10-15% de los tumores de la mama y se caracterizan por presentar un mal pronóstico y evolución. Debido a que son negativos para los receptores hormonales y el receptor Her2, no presentan un tratamiento específico y es la quimioterapia la principal opción de tratamiento.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es describir los últimos hallazgos moleculares y genéticos de los tumores triple negativos y la evolución del tratamiento sistémico en estos tumores.

Desarrollo

Debido a la heterogeneidad de los tumores triple negativos y el advenimiento de los estudios genéticos y moleculares, se han realizado numerosos intentos para lograr determinar marcadores biológicos que nos permitan predecir el pronóstico de esta enfermedad. Los últimos hallazgos nos muestran que los triples negativos presentan una amplia variedad de marcadores, que nos podrían permitir determinar las vías metabólicas para establecer terapias dirigidas. Sin embargo, hasta el momento, la herramienta principal en el tratamiento

Residente del área de ginecología y obstetricia del Sanatorio Güemes.

Correo electrónico: belu.defazio@gmail.com

sistémico sigue siendo la quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos. Existe una variedad de terapéuticas opcionales basadas en las posibles mutaciones genéticas asociadas a los triple negativos, y en el rol del sistema inmune.

Conclusiones

Posiblemente la determinación de blancos moleculares y mutaciones genéticas en el cáncer de mama triple negativo nos permitirá en un futuro determinar blancos terapéuticos para un mejor control de la enfermedad y determinación de su pronóstico.

Palabras clave

Triple negativo, BRCA, neoadyuvancia, respuesta patológica.

I. Introduccion

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer luego del cáncer de pulmón, y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial. Constituye el 31% de los tumores malignos en la población; y existen 1.1 millón de casos nuevos a nivel mundial por año. Esta enfermedad es responsable de más de 400.000 muertes anuales1. Se estima que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años de vida desarrollarán la enfermedad. Su incidencia se ha ido incrementado en un 1 a 2% anual desde los años 60'. En nuestro país, el cáncer de mama también representa la principal causa de muerte en la población femenina, con una tasa ajustada de 27.32 cada 100.000 mujeres por año.[1]

Los tumores malignos de la mama presentan diferente pronóstico y evolución, y por lo tanto diferente respuesta al tratamiento implementado. Esta heterogeneidad de la enfermedad nos demuestra que está integrada por varios tipos y subtipos de entidades. Es por esto que no vamos a encontrar dos tumores mamarios genéticamente idénticos que se comporten de la misma manera. A lo largo de los años, se han intentado identificar marcadores que permitieran clasificar a los tumores de mama. Así se descubrieron los receptores hormonales de estrógeno y progesterona y el Her2. Estos hallazgos permitieron, más adelante, identificar tratamientos específicos y así lograr la modificación de su pronóstico en términos de sobrevida y

período libre de enfermedad.[2] Los cánceres de mama Her2 positivos eran los de peor pronóstico, pero desde el advenimiento de la terapia anti Her2, esto ha cambiado y el peor pronóstico pasó a ser el del tumor triple negativo. El cáncer de mama triple negativo es un grupo heterogéneo de tumores con diferentes formas de agresividad, con ausencia de los receptores hormonales y Her2. Suelen ser de alto grado histológico, clínicamente agresivos y con mayor tendencia a presentar metástasis a distancia comparada con otros subtipos de cáncer de mama. Menos del 30% de las mujeres con tumores triple negativos metastásicos sobrevive más a allá de 5 años, y la gran mayoría muere de esta enfermedad a pesar de haber realizado el tratamiento correspondiente.[3]

Debido a las características biológicas y moleculares de estos tumores, los triple negativos no se benefician con terapias dirigidas como el tratamiento endócrino o los antiHer2, razón por la cual la quimioterapia es la primera elección en el tratamiento sistémico. Esto ha llevado a realizar numerosas investigaciones para encontrar el tratamiento sistémico más adecuado que permita mejorar la sobrevida global y el período libre de enfermedad de estas pacientes. Para lograrlo se han llevado a cabo varios análisis sobre las bases genéticas, moleculares y biológicas de estos tumores, con el fin encontrar vías metabólicas y patrones de comportamiento hacia los cuales dirigir las terapéuticas.[2]

Este trabajo tiene como principal objetivo describir los últimos hallazgos moleculares y genéticos de los tumores triple negativos y como fue evolucionando el tratamiento sistémico en estos tumores, desde sus inicios hasta la actualidad.

II. Desarrollo

2.1. Generalidades de los tumores triple negativos

El tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama triple negativo (TN) ha sido un gran desafío a lo largo de los años debido a su alta heterogeneidad y variedad de respuesta y evolución ante la terapia implementada.

Este subtipo histológico se presenta en el 10-15% del total de cánceres de mama y afecta más frecuentemente a pacientes menores de 45

Figura 1. Paciente de 30 años del Sanatorio Güemes, que desarrolló un cáncer en la mama izquierda del subtipo triple negativo con gran compromiso local, sin compromiso a distancia.

años.[3] En general, como ya mencionamos, suelen presentarse como tumores localmente avanzados, de alto grado histológico, con ganglios linfáticos comprometidos al momento del diagnóstico y suelen ser biológicamente más agresivos (Figura 1).

Aunque, los TN presentan, generalmente, una adecuada respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tienen mayor riesgo de recurrencia a distancia y peor pronóstico que otros subtipos de cáncer de mama.[3] Tienen un riesgo alto de recaída en los primeros 3 a 5 años, con un intervalo libre de enfermedad corto y con un sitio de recurrencia diferente a otros subtipos de cánceres, ya que suele presentarse con compromiso visceral y con alta incidencia de metástasis a nivel del sistema nervioso central (30-45%).[3]

No existe realmente un consenso para el término 'Triple negativo'. Oakman dió una definición bastante certera de este subgrupo de tumores: *'Es un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea'*[4]. Es a partir de la ausencia de expresión por inmunohistoquímica de los receptores de progesterona, estrógenos y del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano2 (HER2) que podemos identificar a los tumores TN. Sin embargo, esto no nos permite explicar la variedad de respuestas frente al tratamiento que presenta estos tumores. Por esta razón, en los últimos años, se han realizado análisis genéticos y biológicos de los tumores TN, para poder tener un mejor entendimiento de su comportamiento y poder, en un futuro, determinar terapias blanco dirigidas a cada subtipo.

2.2. Clasificación molecular en los tumores triple negativos

Con el desarrollo del proyecto del genoma humano y el advenimiento de la tecnología genómica, los microarreglos dieron la posibilidad de conocer y empezar a comprender el perfil molecular de cáncer. Perou y cols. estudiaron los distintos tipos de expresión genética de las células epiteliales del tejido mamario normal y del carcinoma de mama1. Usando microarreglos de ADN establecieron una primera clasificación molecular del cáncer de mama, y en 2003 Sorlie redefinió la clasificación molecular aplicable a estos tumores.[1]

Se puede realizar el perfil genético del cáncer de mama mediante algunas técnicas de microarreglos utilizando grandes o pequeñas

series de genes con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o mediante uso de técnicas de inmunohistoquímica. Clásicamente, a partir del análisis por técnicas de inmunohistoquímica se estableció una clasificación basada en el estudio de patrones de expresión proteica, identificando algunos marcadores como, el receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER2/neu y las citoqueratinas 5/6. A partir de su identificación obtenemos 4 grupos moleculares en el cáncer de mama: Luminales A, Luminales B, Her2/ neu positivos y Basales[1]. Este método terminó siendo una alternativa importante en aquellos lugares donde era necesario establecer factores pronósticos que fueran económicos, fáciles y reproducibles.

Los tumores del subtipo basal presentan esta denominación debido al patrón de expresión similar al de las células epiteliales basales y mioepiteliales normales de la mama. Estos tumores no expresan los receptores hormonales, de estrógeno y de progesterona, ni el Her2, pero si expresan citoqueratinas 5, 6 y 17. Es por esto que, ante la ausencia de identificación de los receptores por inmunohistoquímica, a este subtipo también se lo denominó 'triple negativo´. Sin embargo, no hay que confundir estos dos conceptos, ya que no deberían utilizarse como sinónimos. Existen algunos tumores TN que no expresan todos los marcadores propios de las células basales de la mama (CK 5/6/17), por lo que no deberían considerarse tumores basales.[2]

Por tal motivo es fundamental un análisis genético, molecular y biológico más exhaustivo para comprender la complejidad de estos tumores e identificar factores moleculares que pueden ser utilizados para una terapia dirigida. A lo largo de los últimos años se realizaron numerosos estudios con el fin de encontrar marcadores biológicos en este tipo de tumores. Algunos de ellos son, por ejemplo, el receptor de membrana EGFR/HER1, el cual se expresa al menos en el 60% de los TN y por lo que podría ser utilizado como blanco molecular terapéutico.[5] Así mismo, otros potenciales blancos moleculares a tener en cuenta son la expresión de la proteína mitógena activada por la vía de las quinasas (MAP quinasas) y la proteína programmed death-ligand 1 (PDL1).[6]

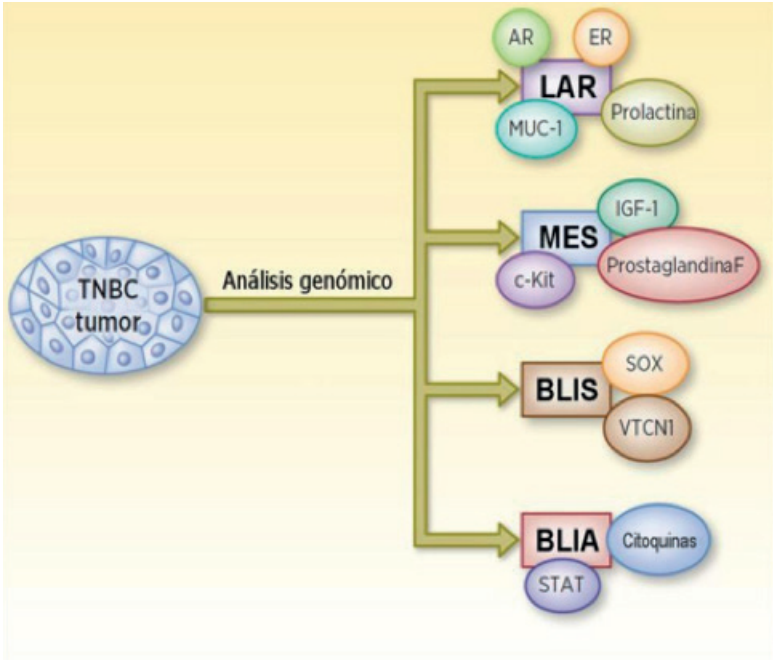
Nuevos Subtipos moleculares de los Triple Negativos

En el 2011 Lehmann y cols. establecieron una nueva clasificación dentro de los triple negativos a partir del análisis de la expresión genética de este subtipo de tumores.[7] Se identificaron 6 subgrupos: Basal- like 1 (BL1), Basal-like 2(BL2), Inmunomodulador (IM), mesenqui-

mal (M), mesenquimal stem-like (MSL) y el receptor de andrógenos luminal (LAR).[7]

El subtipo BL1 se caracteriza por estar enriquecido de elementos que favorecen la división y proliferación celular, asociados a una elevada expresión de Ki67, lo que podría sugerir que tienen una adecuada respuesta a la quimioterapia. El BL2 involucra las señales de las vías de factores de crecimiento y de las vías de glucolisis y gluconeogénesis. El subtipo IM se encuentra enriquecido por procesos inmunitarios celulares como presentación de antígenos y señalización a través de citoqueratinas. El tipo M y el MSL se encuentran involucrados en vías para la motilidad y diferenciación celular y, por último, el tipo LAR está implicado en la síntesis de andrógenos y en la regulación hormonal, con la característica de tener un patrón de expresión genética similar al de las células luminales.[7]

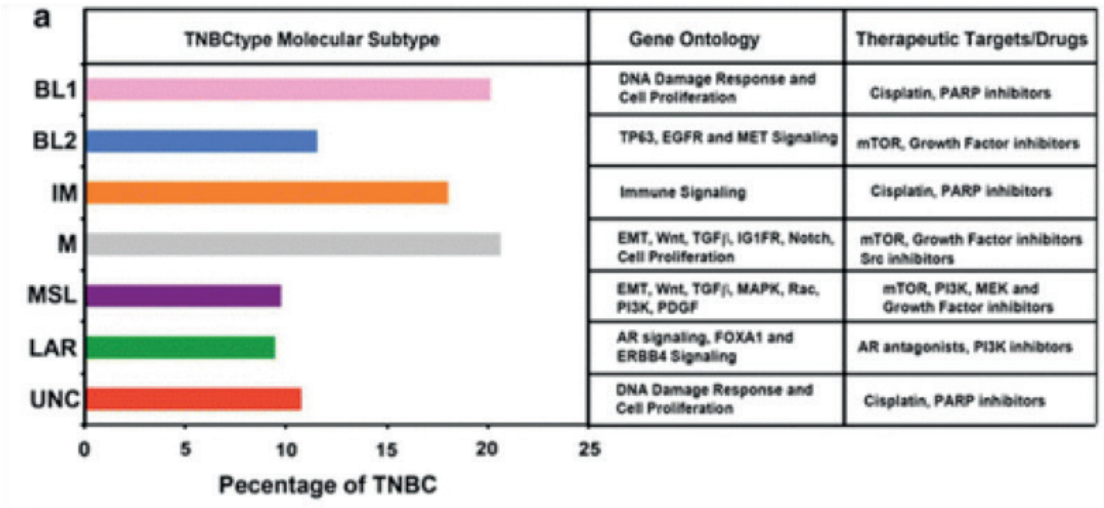
Figura 2. Clasificación de los cuatro subtipos de tumores triples negativos descriptos con los marcadores biológicos característicos de cada uno.[9]



A partir de esta clasificación se realizó una nueva revisión en el 2015 por Burstein y cols. teniendo en cuenta los diferentes tipos de factores moleculares que estos tumores expresaban, y así establecieron cuatro subtipos: Subtipo 1 que incluye a los LAR, Subtipo 2 que incluye a los dos grupos mesenquimales de la primera clasificación (MES), Subtipo 3 que incluye a los Basal-like inmunosuprimidos (BLIS) y el Subtipo 4 que incluye a los Basal-like inmunoactivados y algunos de los tumores inmunomoduladores de la clasificación de Lehmann (BLIA).[8,9] (Figura 2).

Estos avances en la identificación de los subtipos moleculares de los tumores triple negativos, se han realizado con el objetivo de establecer vías metabólicas y 'drivers' oncogénicos involucrados, que sean potenciales blancos para terapias dirigidas. Como podemos observar el la Figura 3[9], donde se describe en cada subtipo molecular de la clasificación de Lehman, los genes involucrados y la posible terapéutica a implementar en cada uno.

Figura 3. Diferentes subtipos moleculares de la clasificación de Lehman con los marcadores biológicos involucrados en cada uno y la posible terapéutica a implementar.[9]



Estos avances en la identificación de los subtipos moleculares de los tumores triple negativos, se han realizado con el objetivo de establecer vías metabólicas y 'drivers' oncogénicos involucrados, que sean potenciales blancos para terapias dirigidas. Como podemos observar el la Figura 3[9], donde se describe en cada subtipo molecular de la clasificación de Lehman, los genes involucrados y la posible terapéutica a implementar en cada uno.

2.3. Gen BRCA en tumores triple negativos

El cáncer hereditario de mama representa el 5-10% del total de los cánceres de mama. Aquellos con mutaciones en los genes BRCA presentan un 40-60% más de probabilidad de desarrollar dicho cáncer. Y es por esto que la identificación de estas mutaciones ha sido utilizada como factor pronóstico de la enfermedad.[10] Estudios con microarreglos y con técnicas de inmunohistoquímica han revelado que entre un 80 y un 90% de los tumores mamarios con mutaciones germinales en BRCA 1 son triple negativos.[11] Se pueden encontrar principalmente en pacientes con tumores del subtipo Basal-like a edades tempranas.[12]

El BRCA-1 es un gen supresor de tumores que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína del BRCA1 forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN, por lo que su mutación resulta en una inestabilidad en el genoma y por lo tanto predispone a la carcinogénesis. Es por esta razón, que se han investigado las vías involucradas al BRCA para lograr establecer

terapias dirigidas, tales como los inhibidores del PARP, inhibidores de EGFR y de c-Kit, entre otros.[13]

Por todo lo anteriormente descripto, es que se encuentra recomendado el testeo de las mutaciones germinales de estos genes en pacientes menores de 60 años que presenten tumores TN.[14] Esto permite, también, obtener un tiempo prudente para evaluar la posible terapéutica dirigida, tal como podría ser una mastectomía contralateral de disminución de riesgo.

2.4. Tratamiento en tumores triple negativos

Como ya hemos mencionado, comparado con los otros subtipos tumorales, los Triple Negativos presentan escasas opciones de tratamiento. Esto es debido a que este conjunto de tumores no expresa receptores hormonales ni Her2, por lo que no responden a las terapias antiHer2 ni al tratamiento endócrino. Por lo tanto, la quimioterapia es el estándar de tratamiento para los TN. Las drogas de elección recomendadas para el tratamiento quimioterápico son las antraciclinas (A), como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal en combinación con otras como la ciclofosfamida o el 5-fluorouracilo, y los taxanos (T) como el docetaxel o paclitaxel.[14] Otras de las drogas también utilizadas son la capecitabina y gemcitabina, y algunos platinos como el carboplatino, entre otros.[14]

En esta primera parte describiremos el mecanismo de acción de los taxanos y las antraciclinas por ser utilizadas en el tratamiento sistémico estándar en este grupo de tumores. Detallaremos cuáles son sus aplicaciones en las diferentes opciones terapéuticas, neoadyuvancia y adyuvancia, y los estudios que validan su uso. A su vez, serán descriptas algunas de las terapias que actualmente se encuentran en estudio y que podrían llegar a mejorar el pronóstico y la sobrevida en esta enfermedad.

Taxanos

El mecanismo de acción asociado a los taxanos es principalmente por la inhibición de la despolimerización de los microtúbulos de la célula, y así evita la correcta formación del huso al momento de la mitosis, forzando a la célula a detenerse en la etapa de la prometafase e inhibe la división celular. La acción antitumoral de los taxanos también incluye la activación de macrófagos y la inducción a la apoptosis. Uno de los taxanos con mayor potencia antitumoral, es el docetaxel.[15]

A partir del análisis genético molecular de los tumores Triple Negativos, podemos decir que los subtipos Basal-like (principalmente los BL1) son notoriamente más sensibles a los antimitóticos que el resto de los subtipos (MSL y LAR) y por lo tanto presentan una alta respuesta a la quimioterapia con taxanos.[15] Esto podría deberse a que presentan una alta activación de genes relacionados con la proliferación celular y la reparación del ADN.

Antraciclinas

Las antraciclinas, como la doxorrubicina, son un grupo de drogas derivadas de la bacteria Strptomyces peucetius var. caesius. Son utilizadas para el tratamiento de una amplia gama de tumores de diferentes estirpes de numerosos tipos de tejidos, entre ellos el cáncer de mama. Estas drogas presentan cuatro mecanismos de acción principales: inhiben la síntesis de ADN y ARN modificando los pares de bases durante el proceso, inhiben a la enzima topoisomerasa II, generan radicales libres que dañan las estructuras celulares y altera la conformación de las histonas en la cadena de ADN[15]. El uso de estas drogas no ha mostrado diferencias significativas entre los diferentes subtipos, pero ante su combinación con los taxanos se evidenció una mejor respuesta patológica en los subtipos BL1.[16]

Tratamineto neoadyuvante

Definimos a la neoadyuvancia como el tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño tumoral antes de la realización de la cirugía. Los principales objetivos de la neoadyuvancia son la evaluación de la respuesta in vivo de las drogas utilizadas y la búsqueda de una respuesta patológica completa (pCR).

Cortazar P. en 2014, en su estudio CTNeoBC, mostró que los tumores triple negativos son los que presentan mejor respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Aunque la respuesta patológica completa es un importante factor pronóstico de la enfermedad, no se pudo demostrar con certeza que la respuesta patológica completa mejoraría la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.[17]

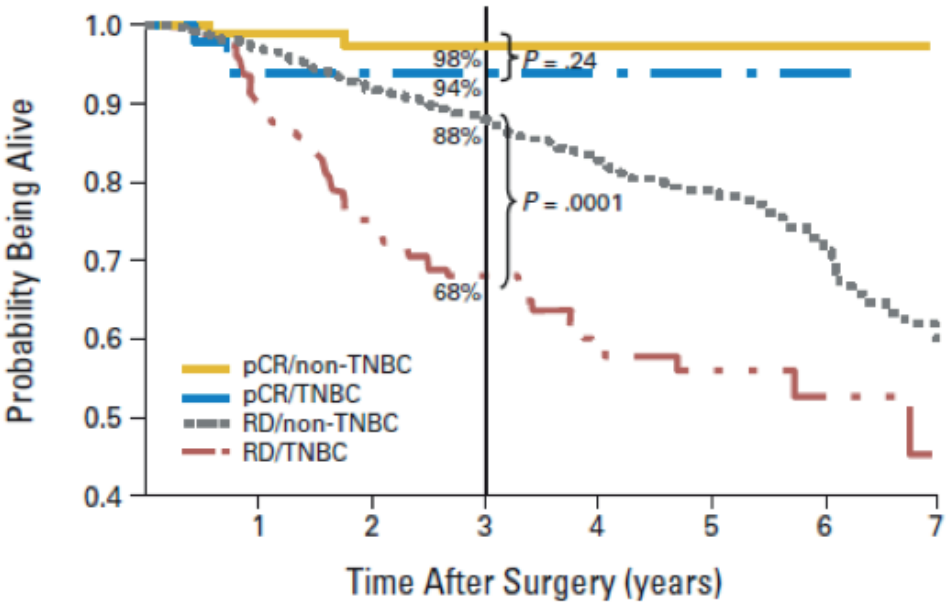
Uno de los beneficios más relevantes asociados al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es que permite planificar una estrategia para la terapia adyuvante. De esta manera, a las pacientes de alto riesgo podríamos ofrecerle un tratamiento temprano evitando la diseminación del tumor sin demora. Estas pacientes son aquellas que presentan tumores mayores o iguales a 2 cm de diámetro sin compromiso axilar o que tienen ganglios positivos independientemente del tamaño tumoral.[14]

La importancia de la Respuesta Patológica en los tumores Triple negativos

El resultado de la neoadyuvancia en los tumores TN es fundamental para evaluar el pronóstico de la enfermedad y planificar la terapéutica posterior como mencionamos anteriormente. Es por eso que en este apartado explicaremos la importancia de una pCR en este subtipo de tumores.

Los tumores triple negativos presentan una respuesta a la quimioterapia mayor que el resto de los subtipos tumorales de la mama. Esto fue demostrado en un estudio realizado en 2008 por Liedtke C et al, en el que se evaluó la respuesta pCR en pacientes con tumores triple negativos y se las comparó con la pCR en pacientes no TN; todas recibieron el esquema de quimioterapia estandar.[18] Las pacientes TN habían obtenido un pCR 22% (p<0.001) en comparación con las no TN que obtuvieron un 11% de pCR (p< 0.006). Sabemos que los tumores TN, debido a sus características biológicas, presentan menor sobrevida global y periodo libre de enfermedad (PLE). Sin embargo, cuando se los comparó con los otros subtipos, los TN que obtuvieron una respuesta patológica completa no presentaron diferencias significativas en la tasa de sobrevida global (95% p<0.001 en los no TN vs 94% p=0.024 en los TN). Contrariamente, cuando evaluaron por separado a aquellas pacientes que habían presentado enfermedad residual luego de un tratamiento neoadyuvante completo, se observó un descenso importante en la sobrevida global en las pacientes con TN (88% no TN vs 68% TN, p<0.001) (Figura 4).[18]

Figura 4. Sobrevida global en pacientes TN con enfermedad residual, del estudio.[18]



Es por esto que existen grandes esfuerzos por mejorar las terapéuticas actuales y encontrar nuevos tratamientos con el objetivo lograr un adecuada pCR en estos tumores. Sigue siendo un desafío lograr demostrar, desde el punto de vista estadístico, la correlación entre la pCR y la sobrevida global y PLE en pacientes con este subtipo de tumores.[16]

Antraciclinas y Taxanos

Es bien conocido que la terapia neoadyuvante estándar en la actualidad es la realizada con Antraciclinas y taxanos. Los posibles esquemas a realizar con estas drogas son: AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) con densidad de dosis- paclitaxel por 12 sesiones, AC con densidad de dosis-paclitaxel semanal o Ciclofosfamida- docetaxel, con preferencia por las dos primeras.[14] En la próxima sección de este trabajo, sobre el tratamiento adyuvante, se explicará cómo es que se han establecido estos esquemas de tratamiento y en que consiste la administración de las mismas con densidad de dosis. Ahora nos concentraremos en cómo se ha ido modificando la forma de administración de estas drogas sobre todo en la neoadyuvancia.

Se han realizado estudios evaluando la forma de administración de las antraciclinas y taxanos, pudiendo administrarse en forma secuencial como concomitante. Uno de los estudios realizados fue el NSABP B30 en el 2010, el cual tenía como objetivo primario determinar si existía alguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global si la forma de administración de dichas drogas era secuencial o concurrente.[19] Se implementaron tres esquemas de tratamiento, a un total de 1700 pacientes en estadios iniciales: doxorrubicina-docetaxel, ACT secuencial y ACT concurrente. Lo que se evidenció fue que los pacientes que recibieron el esquema secuencial presentaron una mejoría del 4% en la sobrevida libre de enfermedad (16% secuencial vs 12% concurrente; p=0.01) y un 4% en la sobrevida global (83% secuencial vs 79% concurrente, p=0.03). También, se evidenció que la admiración secuencial de ACT se encuentra asociado a una menor tasa de efectos adversos, fundamentalmente la toxicidad hematológica como la mielosupresión. Por esto, se propone que el tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos puede ser más beneficioso que el concomitante.

Otra de las propuestas para la forma de administración de estas drogas ha sido la posible omisión de las antraciclinas en el tratamiento quimioterápico de tumores triple negativos en estadios tempranos. Uno de los estudios que evaluó esta posibilidad fue el ABC trial reali-

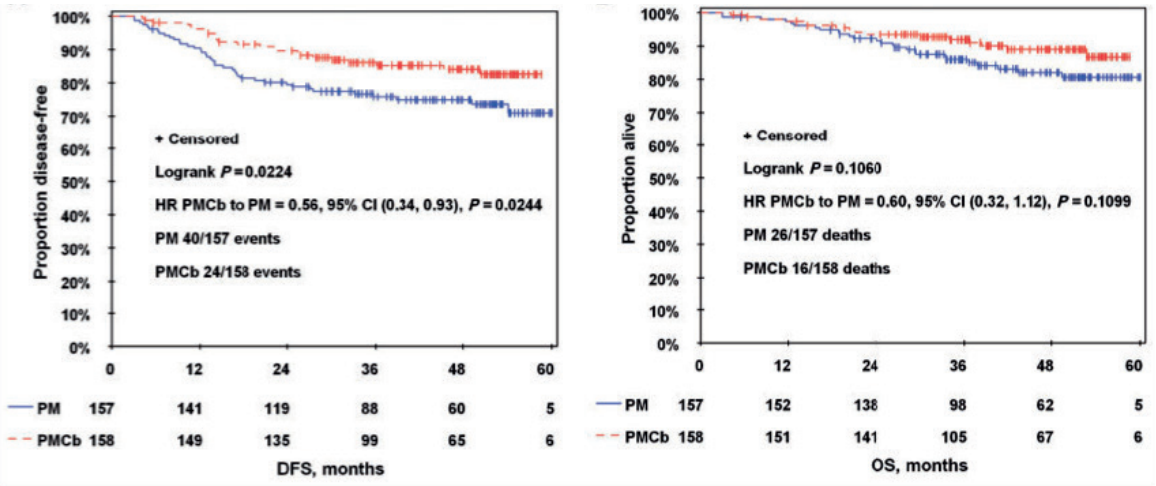
zado por Blum J. et al en 2017, quienes evaluaron, a partir de dos ramas con 1000 pacientes cada una, la respuesta a la quimioterapia con y sin doxorrubicina (Doxorrubicina + ciclofosfamida+ docetaxel vs Docetaxel+ ciclofosfamida). El objetivo primario fue determinar si existía alguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos.[20] Lo que se evidenció fue que el periodo libre de enfermedad entre ambas ramas había sido similar (88.2% TC vs 90.7% ACT, p= 0.04). Sin embargo, aquellas que no habían recibido antraciclinas habían tenido menor tasa de efectos adversos asociadas a las mismas. Es por esto que, aunque no es el tratamiento estándar, podría considerarse no utilizar antraciclinas en la quimioterapia en pacientes con tumores tiple negativos sin compromiso axilar en estadios tempranos de la enfermedad.

Rol de los Platinos

Uno de los tratamientos en estudio en la actualidad ha sido la Neoadyuvancia con drogas pertenecientes al grupo de los platinos. Estas drogas, como el carboplatino, tienen como mecanismo de acción formar enlaces con los componentes del ADN resultando en la alteración de la configuración tridimensional, produciendo errores en la transcripción y en la replicación celular. Su efecto adverso más frecuente y relevante es la nefrotoxicidad, por lo que es importante una adecuada hidratación y control de la función renal de los pacientes que reciben estas drogas.

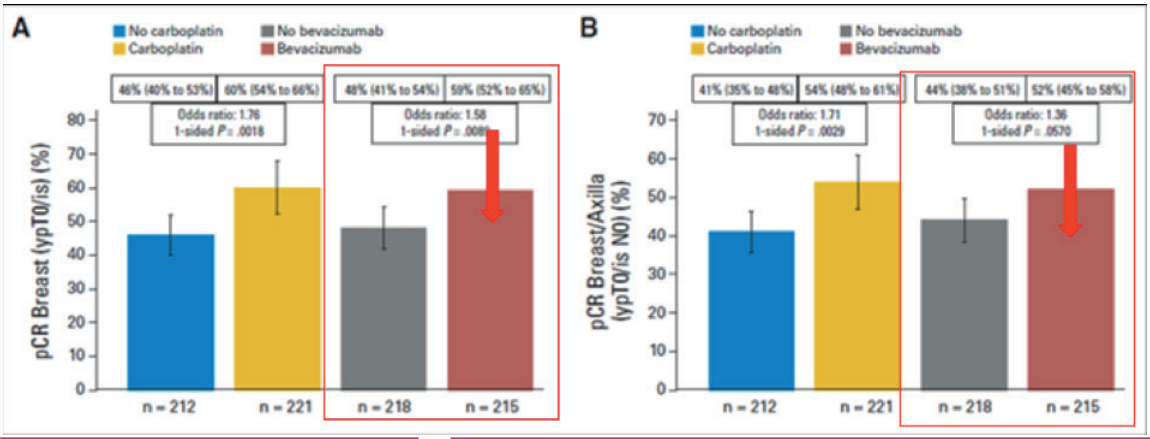
Los platinos han sido estudiados en este grupo de tumores para evaluar la pCR post-neoadyuvancia y si esta tiene impacto sobre la sobrevida global y el PLE. Uno de los trabajos realizados fue el GeparSixto realizado en 2014 por Von Minckwitz G et al.[21] El objetivo primario de dicho estudio fue evaluar el efecto en la respuesta patológica de los tumores TN y Her2+ no luminales, en la neoadyuvancia con carboplatino luego de la doxorrubicina y el paclitaxel. Se establecieron dos ramas de tratamiento con 290 pacientes en cada una, donde una rama realizó neoadyuvancia con carboplatino + AT y otra solamente con AT. Al momento de evaluar la pCR, se vio que aquellos con tumores TN que recibieron tratamiento con carboplatino presentaron un aumento del 16% de la misma en relación al grupo que no lo había recibido. Sin embargo, no fue hasta el 2018 cuando se publicaron los últimos resultados de dicho estudio en relación al impacto sobre la sobrevida global y PLE de estas pacientes.[22] El PLE fue 10% mayor en las pacientes TN que recibieron tratamiento con carboplatino comparado con las que no (86.1% vs 75.8%, p=0.02). Mientras que la sobrevida global fue solo un 6% mayor en las TN (92% vs 86%, p=0.01) (Figura 5).

Figura 5. Sobrevida global y PLE en pacientes TN tratadas con platinos en el estudio GeparSixto.[22]



De todas formas, este no fue el único estudio que evaluó el uso de carboplatino en la Neoadyuvancia de estas pacientes. El CALGB 40603 fue un trabajo realizado en 2015 por Sikov W. et al. cuyo objetivo primario fue determinar el efecto del carboplatino en la pCR en tumores TN.[23] Ellos también demostraron que la adición de este platino aumentaba la pCR en aquellos con tumores TN (60% vs 46%, p=0.018). Sin embargo, detectaron que existía una tasa de efectos adversos, significativamente alta en a las pacientes que lo recibieron (36% sin carboplatino vs 50%, recibieron carboplatino, p=0.012) (Figura 6). La toxicidad hematológica fue la que principalmente se detectó. Contrariamente a lo descripto en el estudio de GeparSixto, no encontraron un impacto significativo en la sobrevida global y PLE en aquellas que realizaron el esquema con carboplatino. Es por esto que, aunque se haya demostrado el impacto en la pCR que tiene el uso de platinos durante la Neoadyuvancia, la toxicidad que producen y la falta de demostración adecuada del impacto sobre la sobrevida global y PLE hace que no sea considerado tratamiento estándar en la actualidad. Pero sí podría ser considerado como una terapia alternativa

Figura 6. Respuesta patológica completa en TN tratadas con carboplatino, con y sin compromiso axilar, en el estudio.[23]



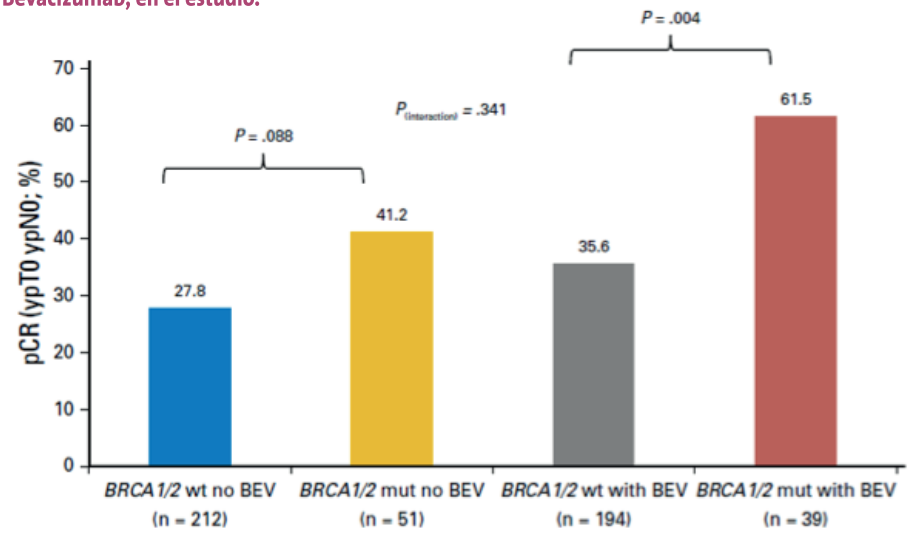
Terapia en pacientes con mutaciones BRCA

Como mencionamos previamente, las pacientes con tumores triples negativos tienen mayor probabilidad de presentar algún tipo de mutación en los genes BRCA, sobre todo en BRCA1.[11] Estos genes están asociados a la reparación del ADN, por lo que, ante una falla en su expresión, se alteraría la estabilidad de la doble cadena. Por esto, es que los tumores con estas mutaciones podrían ser más sensibles al tratamiento quimioterápico con drogas que tengan como finalidad el daño directo del ADN. Un ejemplo son los platinos. Varios estudios tuvieron como objetivo el análisis de posibles terapias aplicables a pacientes con mutaciones en los genes BRCA. Uno de ellos fue el metaanálisis de Poggio et al. en el 2018, el cual es considerado uno de los estudios pivotales que demostró el beneficio de los platinos en la Neoadyuvancia.[24] En este metaanálisis se evaluaron 12 estudios randomizados que analizaron el rol de los platinos en la quimioterapia neoadyuvante de los TN. Se incluyeron alrededor de 2109 pacientes con este subtipo de tumores. Del total, 96 pacientes presentaban mutaciones germinales en los genes BRCA, y analizando la tasa de pCR se evidenció que este subgrupo de pacientes presentaba una notoria diferencia ante el uso de carboplatino. Siendo la pCR en las BRCA mutadas 52.1% versus las no BRCA mutadas 37 % ($p<0.001$). Sin embargo, este estudio tampoco pudo demostrar algún impacto significativo en la sobrevida global ni en el PLE con la adición de carboplatino, y además se reportaron efectos adversos de grado 3 y grado 4, mayormente de tipo hematológicos. Por esto es que el uso de platinos podría ser una opción de tratamiento en las pacientes con mutaciones genéticas en los genes BRCA cuando se adiciona al tratamiento con antraciclinas y taxanos, pero no es considerado tratamiento estándar.

Otra de las terapias estudiadas en las pacientes BRCA mutadas, fue aquella con agentes que modifican los mecanismos de proliferación y de angiogénesis tumoral, como por ejemplo el Bevacizumab. Como es sabido, la angiogénesis cumple un rol fundamental en el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis.[25] El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) induce a la proliferación y la migración de las células endoteliales, promoviendo la angiogénesis. Además, tiene como función, aumentar la permeabilidad vascular y la movilización de las células endoteliales. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene como principal objetivo la inhibición del VEGF buscando, fundamentalmente, anular su participación en la angiogénesis tumoral. Éste ha sido evaluado en varios estudios para determinar su rol en la neoadyuvancia de tumores TN. Se ha demostrado que el bevacizumab genera una mejora en la tasa de pCR cuando se

adiciona a la terapia neoadyuvante estándar, como fue demostrado en los estudios GeparQuinto y NSABP-B40.[26,27] Aunque no se ha podido demostrar una clara mejoría en la sobrevida global ni el PLE.[26] Flashing P. et al. en 2018, publica un trabajo sobre del efecto del Bevacizumab en la neoadyuvancia en pacientes con mutación en el BRCA, utilizando los datos obtenidos en el estudio GeparQuinto.[28] Evaluó en 90 pacientes con mutación BRCA, la pCR y si ésta tuvo repercusión sobre el PLE. El trabajo concluyó que la terapia de AC-T con Bevacizumab en este grupo de pacientes, mejora significativamente la tasa de pCR (61.5% con mutación vs 35.6% sin mutación, p=0.001) (Figura 7).

Figura 7. Respuesta patológica completa en BRCA mutadas tratadas con y sin Bevacizumab, en el estudio.[28]



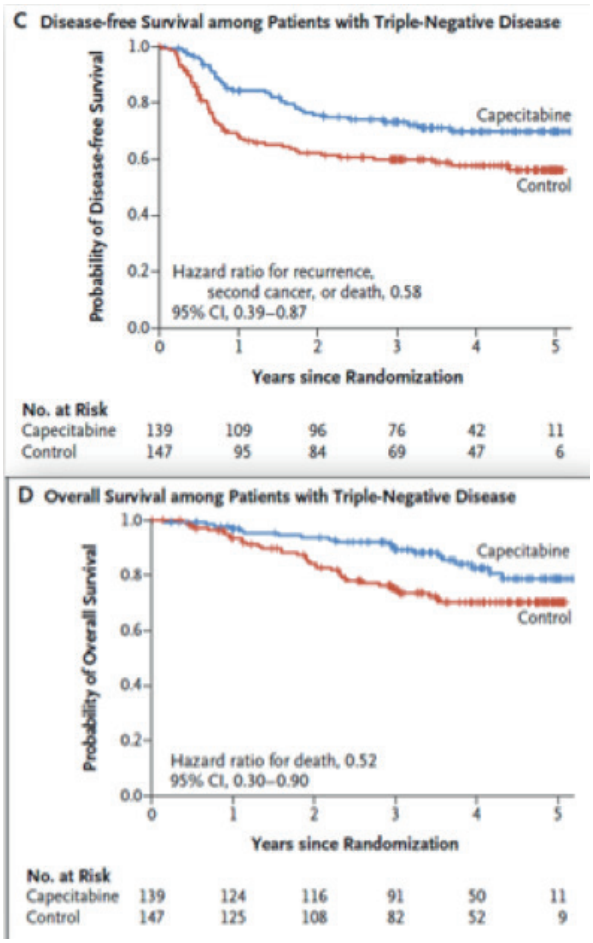
Pero al igual que varios trabajos ya mencionados, este tampoco ha logrado demostrar que esta mejoría en la pCR tuvo algún impacto significativo en el PLE.[28] Esta es la razón principal por la que no es considerado actualmente terapia estándar. Sin embargo, podría considerarse su administración en pacientes de alto riesgo con mutaciones genéticas, como en BRCA, pudiéndose adicionar al tratamiento al momento de la administración de los taxanos.

Enfermedad residual en la Neoadyuvancia

Existen diferentes tipos de respuesta patológica luego de la neoadyuvancia. Aunque claramente se busca lograr una respuesta patológica completa, existe la posibilidad de que persista enfermedad residual luego del tratamiento sistémico inicial. Este escenario está asociado a mayor riesgo de recaída local en un 20-30%. Es por esto que se realizaron estudios con el fin de controlar adecuadamente la enfermedad residual en la neoadyuvancia. La droga que mejores resultados a mostrados fue la capecitabina. La capecitabina se ha desarrollado como una prodroga a partir del fluorouracilo. Es una antimetabolito que tiene como efecto citotóxico inhibir la replicación de las cadenas de ARN y alterar la posición de bases nitrogenadas.[29] Como hablaremos más adelante, esta droga a tenido un efecto significativo en el cáncer de mama metastásico donde comúnmente se utiliza como droga de segunda línea para pacientes con enfermedad resistente a la terapia estándar. Sin embargo, se ha demostrado que también puede

ser efectiva en tumores triple negativos que luego de un tratamiento neoadyuvante completo con antraciclinas y taxanos, presentan enfermedad residual. El estudio pivotal que ha demostrado su eficacia fue el CREATE-X. Este estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado fue publicado en 2017 por Masuda N et al.[30]

Figura 8. Sobrevida global y PLE en enfermedad residual tratadas con capecitabina en el estudio CREATE X.[30]



Presentó como objetivo primario la evaluación del PLE y como objetivo secundario el de la sobrevida global, con un seguimiento a 5 años. Los pacientes recibieron 6-8 ciclos de capecitabina.[30] Los resultados obtenidos de este estudio fueron que el PLE fue de un 13.7% mayor en las pacientes con tumores TN que recibieron capecitabina comparada con la rama control (69.8% versus 56.1%, HR,0.58; 95%, CI, 0.39 to0.87). Y en el caso de la sobrevida global se observó que hubo un beneficio del 7.7% en aquellas que realizaron tratamiento con la monodroga, 78% versus 70.3% (HR 0.52; 95% CI, 0.3 to 0.9) (Figura 8).[30]

Fue a partir de este estudio que se permitió considerar realizar de 6 a 8 ciclos de capecitabina como tratamiento monodroga en la enfermedad residual post neoadyuvancia en los tumores triples negativos. Aunque se han realizado otros estudios que no demostraron tal efectividad de la droga, sobre todo en la sobrevida global, el protocolo de CREATE-X se considera como una terapia opcional en estos casos.

Podemos concluir, en que existen múltiples propuestas para la mejora del tratamiento neoadyuvante en las pacientes con tumores Triples Negativos, ya que como hemos explicado, este paso de ser posible es fundamental en el pronóstico de la enfermedad. Además, con el advenimiento del asesoramiento genético sobre todo en pacientes menores a 60 años, existen múltiples intentos de encontrar terapéuticas dirigidas que mejoren la respuesta patológica de estos tumores. A su vez, este tiempo es una ventana para la realización del asesoramiento genético y nos da la posibilidad de tener un resultado previo a la cirugía dándonos un panorama más claro a la hora de definir conducta quirúrgica.

Tratamiento adyuvante

Comienzos del tratamiento sistémico

Luego de haber desarrollado el rol y la importancia de la terapia neoadyuvante, en esta sección explicaremos los comienzos de la quimioterapia adyuvante en este subtipo de tumores y como fue modificándose a lo largo del tiempo.

Como hemos mencionado, los tumores TN no presentan terapias dirigidas por lo que el tratamiento quimioterápico es el tratamiento estándar hasta el momento.[14]

La quimioterapia adyuvante en el carcinoma de mama primario se ha implementado desde hace décadas, y se ha ido modificando el esquema de tratamiento a lo largo de estos años hasta llegar al esquema que actualmente utilizamos. Se han realizado numerosos estudios desde 1970 en donde se ha demostrado que la quimioterapia genera disminución de la tasa de recurrencia y aumento de la sobrevida global, independientemente del tamaño tumoral y de la edad de las pacientes. Fue en 1976 Bonadonna et al. del Instituto Nazionale Tumori de Milán quienes presentaron el primer trabajo randomizado fase III que evaluó el tratamiento poliquimioterápico con ciclofosfamida, metrotexato y 5-fluorouracilo (CMF) versus control, en pacientes con compromiso axilar.[31] Ellos evidenciaron, que luego de un seguimiento por 20 años, estas drogas producían un aumento en la sobrevida global y en el PLE.[32] Luego de este estudio, se realizaron números trabajos, hasta que a partir del metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) de 1998, quedó asentado que el CMF mejoraba la sobrevida global y el PLE.[33]

Este esquema fue modificado posteriormente cuando se comparó el beneficio que producía el tratamiento quimioterápico de CMF con las antraciclinas. Numerosos estudios han evaluado el efecto del uso de las antraciclinas, como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal. Uno de ellos fue el realizado por un grupo español, GEICAM.[34] Realizaron un seguimiento de 16 años hasta realizar la publicación de sus resultados. Allí afirmaron que la rama de pacientes que había recibido doxorrubicina presentaba una menor tasa de recurrencia loco-regional que las que habían recibido el esquema con ciclofosfamida (13% vs 20%, $p<0.05$). Además, demostraron una superioridad con la doxorrubicina en el mejoramiento del PLE (55% vs 47%, $p=0.04$) y levemente en la sobrevida global (66% vs 63%, $p=0.03$)34. Es por esto que el EBCTCG en 2012, a partir de un metaanálisis sobre 100 ensayos clínicos de adyuvancia sistémica se confirma que la quimioterapia que incluye antraciclinas reduce un 20-25% el riesgo de muerte, con una reducción absoluta de la mortalidad 6.2% a 6.5% a 10 años.[35]

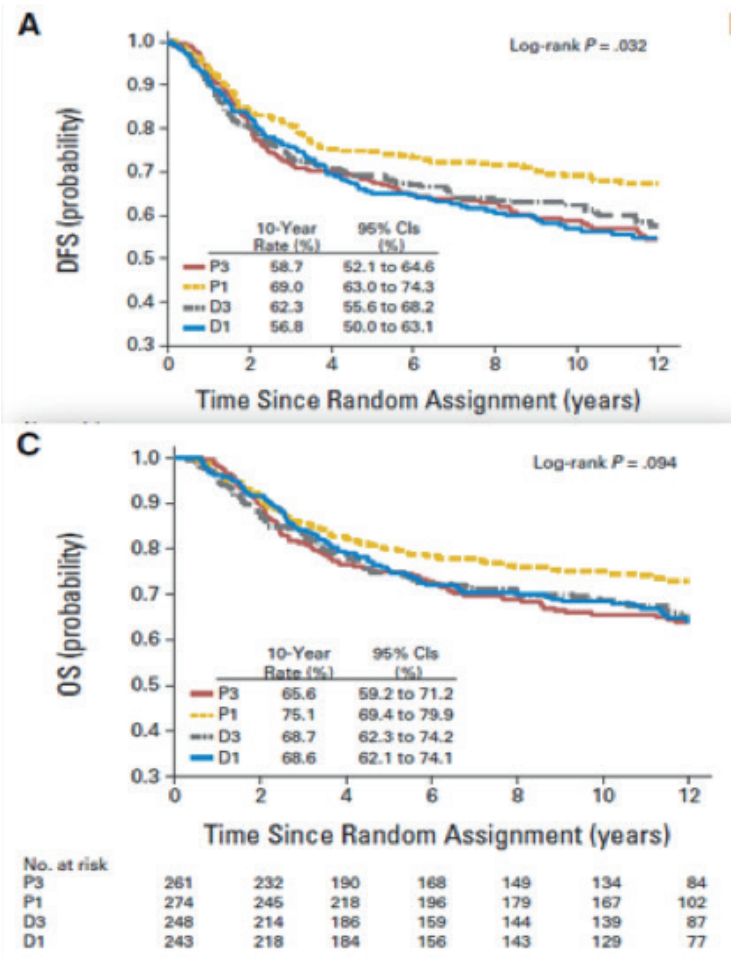
Incorporación de los Taxanos

Como mencionamos en la primera parte de esta sección, los taxanos forman parte del tratamiento estándar actual. El estudio de la incorporación de los taxanos se realizó inicialmente con el objetivo de mostrar si estas drogas podían aumentar el beneficio de la quimioterapia en tumores de mama, sobre todo en los triple negativos. A comienzos de años 90', se comenzaron a realizar las primeras investigaciones enfocadas al uso de taxanos en la quimioterapia del cáncer de mama y su posible impacto en la sobrevida global y en la reducción de la recurencia[36].

En el 2003, Herdenson et al. presentaron un estudio randomizado, CALGB 9344, enfocado en evaluar el beneficio de la adición de paclitaxel al tratamiento con AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) comparándolas con aquellas que solo recibían AC.[37] Se evaluaron pacientes con cáncer de mama y compromiso axilar con un seguimiento a 5 años. Se observó que aquellas que habían recibido el esquema con paclitaxel habían tenido una reducción de la recurrencia del 17% (p=0.002) y una reducción de la mortalidad del 18% en el primer año (p=0.006).[37] Pero, aunque mostraba un claro beneficio con el uso de los taxanos, solamente mostró un aumento en la sobrevida global a 5 años del 3% (p=0.002) y del periodo libre de recurrencia de un 5% (p=0.006). Uno de los estudios que también evaluó estos parámetros en pacientes con tumores TN, fue el NSABP B-28 en el 2005.[38] Con un seguimiento por 5 años, determinaron que aquellas pacientes que habían recibido tratamiento con paclitaxel posterior al AC, presentaban un aumento del PLE del 4% en comparación con aquellas que no lo habían recibido (76% vs 72%, p=0.007) y no presentaron modificación en la sobrevida global (85% vs 85%, p=0.46).[38] A partir de los resultados de estos dos estudios podemos decir que aunque existe un beneficio evidente con los taxanos, no se había podido demostrar un impacto significativo el pronóstico de la enfermedad.

En estos dos estudios las pacientes realizaban los ciclos cada 21 días, por lo que una idea para modificar la sobrevida global y el PLE había sido modificar la frecuencia en la que se administraban los ciclos de los taxanos. Por eso, en 2015 Sparano J et al[39], realizan un estudio pivotal, con un seguimiento a 10 años, cuyo objetivo primario fue evaluar el PLE comparando cuatro ramas de tratamiento. Dos de ellas recibían paclitaxel de las cuales una recibía el esquema cada 21 días y otra cada 7 días, y las otras dos ramas tenían los mismos esquemas, pero con docetaxel. Luego de un seguimiento por 10 años, se obtuvo, en la rama que recibió paclitaxel cada 7 días y la que recibió docetaxel cada 21 días, en los tumores TN, fueron las que mejor impacto tuvieron en el PLE (HR,0.84,p=0.011 y HR,0.79,p=0.001 respectivamente) y la sobrevida global (HR,0.87,p=0.09 y HR,0.86,p=0.054 respectivamente),siendo más eficaz en el primer es-

Figura 9. Sobrevida global y PLE de las cuatro ramas de tratamiento del estudio.[36]



quema (Figura 9).[39] Este trabajo concluye que la rama que recibió paclitaxel semanal, en los tumores triple negativos, obtuvo un 30% de reducción del riesgo de recurrencia y de muerte, que se traduce con un aumento a 10 años del 10% en el PLE y sobrevida global.[39] Además, este esquema fue el que menos presentó toxicidad a largo Es por esto que el esquema de tratamiento quimioterápico recomendado en cáncer de mama TN es, luego de los ciclos con AC, la administración de ciclos semanales de paclitaxel por 12 semanas.

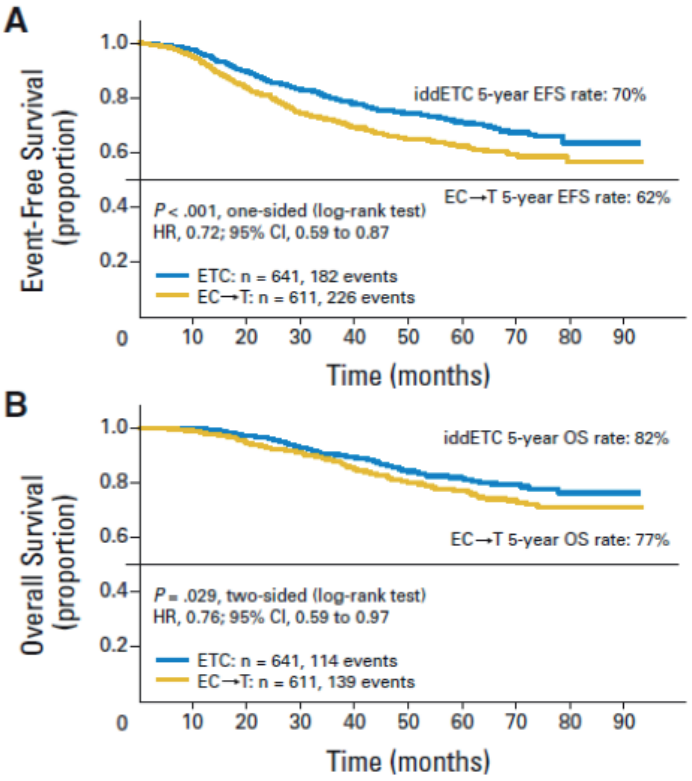
Quimioterapia con densidad de dosis

La importancia de la intensidad de dosis en la quimioterapia adyuvante fue descripta inicialmente en el cáncer de mama por Hyrniuk et al.[40] Se puede lograr mayor intensidad de dosis tanto con el aumento de cada dosis única por ciclo (mayor dosis) como reduciendo el intervalo entre los mismos (densidad de dosis). Además, cada dosis especifica de un antineoplásico acabaría con una fracción específica del tumor, independientemente de la cantidad de células que este posea. Basándonos en estos conceptos, el aumento de la dosis debería ser efectivo porque la fracción de células tumorales destruidas aumentaría con la intensificación de la dosis.[41]

La importancia de esta teoría no solo está dada por la cantidad de células tumorales destruidas en cada dosis específica sino la cantidad de tumor que crece entre cada ciclo. Son las micrometástasis las que crecen aún más que las macrometástasis entre ciclo y ciclo de quimioterapia. Es por esta razón que se planteó inicialmente la hipótesis de que la administración de drogas citotóxicas dadas con un intervalo más corto sería aún más efectiva para minimizar la cantidad de tumor residual interdosis.[41]

Fue en 2010 que se publica el trabajo realizado por Moebus V et al[42], el cual demostró la efectividad de la aplicación de esta teoría y es una de las razones por la que actualmente se implementa como parte del tratamiento preferencial de quimioterapia en tumores triple negativos.[14] En este estudio se evaluó la efectividad de la densidad de dosis analizando la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de aquellas que recibían terapia adyuvante con ciclofosfamida, epirrubicina y paclitaxel

Figura 10. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en la rama con densidad de dosis vs estándar del estudio.[42]



con densidad de dosis. Estas pacientes, cuando se las comparó con aquellas que recibieron la terapia estándar, presentaron mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 5 años. La sobrevida libre de enfermedad fue de 70% para la rama que recibió densidad de dosis y 62% para la que recibió tratamiento estándar (p<0.001), y la sobrevida global fue de 82% versus 77% respetivamente (p=0.029) (Figura 10).[42] A pesar de que la rama que recibió tratamiento con densidad de dosis presentara mayor incidencia de toxicidad hematológica, esta pudo ser controlada adecuadamente en todos los casos realizando el tratamiento correspondiente. Es por esto que en la actualidad se acepta en el tratamiento sistémico tanto neoadyuvante como adyuvante a la densidad de dosis como la forma preferencial de administración de algunas drogas. Los esquemas más recomendados, al momento, son AC con densidad de dosis y luego paclitaxel cada 15 días o AC con densidad de dosis y luego paclitaxel semanal.[14]

Entonces, ¿Qué pacientes con tumores triples negativos tendrían indicación de realizar adyuvancia? Tendrían indicación todas aquellas pacientes que no realizaron neoadyuvancia y que presenten tumores de un tamaño entre 5 mm y 2 cm sin compromiso axilar o con metástasis axilares menores a 2 mm, y aquellas que presenten tumores mayores a 2 cm o con metástasis axilares mayores a 2 mm. (Figura 19, página 23).

Tratamiento del tumor Triple Negativo Metastásico y Recaídas

Como ya hemos mencionado el subgrupo de tumores, los triple negativos, representan el 10-15% del total de los cánceres de mama.[3] Presentan un comportamiento agresivo y conllevan un mal pronóstico, con una alta tasa de recurrencia dentro de los 3 años de diagnóstico y alto riesgo de compromiso metastásico visceral, o bien son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad.[43]

El primer concepto a tener en cuenta en esta sección, es que el tratamiento sistémico realizado en pacientes que presentan cáncer de mama metastásico o recaído tiene como fin principal prolongar la sobrevida, ge-

nerar la menor toxicidad posible y lograr una adecuada calidad de vida, pero no es una terapia curativa. Es por esto que las drogas que se elijan y los esquemas de tratamiento que se implementen se adecuarán a cada paciente. El uso de regímenes combinados de quimioterapia en la enfermedad metastásica es controversial debido a que no presenta una clara relación riesgo/beneficio en comparación con el empleo de un agente único o monoterapia secuencial. Sin embargo, para la enfermedad agresiva con crisis visceral, se sugiere el uso de la poliquimioterapia.[44]

Existen numerosas drogas que se pueden utilizar en el cáncer de mama triple negativo metastásico o en recaídas, pero como se menciona en NCCN Guideline, pueden agrupar las drogas utilizadas en 'preferenciales', 'recomendadas' y 'útiles en ciertas circunstancias'.[14]

En esta parte nos dedicaremos a explicar el beneficio del uso de las drogas mencionadas como 'preferenciales'. Estos agentes antineoplásicos son los taxanos como el paclitaxel, las antraciclinas como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal, antimetabolitos como la capecitabina o la gemcitabina, platinos para tumores TN con mutaciones germinales en BRCA 1/2 y terapia dirigida anti PD-L1 para aquellos con tumores TN y PD-L1 positivo.[14]

Como bien hemos mencionado en las secciones previas, las antraciclinas y los taxanos han demostrado ser sumamente efectivos en el control del cáncer de mama triple negativo. Pero también se ha demostrado su eficiencia en casos de enfermedad metastásica o en recaídas. El paclitaxel ha demostrado mejorar la sobrevida global el PLE en este grupo de pacientes.[45] En un metaanálisis de estudios randomizados se estableció que la administración semanal del paclitaxel aumentaría la sobrevida global (HR 0.78, 95%, CI 0.67-0.89).[45] También se ha demostrado el beneficio de las antraciclinas, como la doxorrubicina en la enfermedad metastásica, ya que mejora en un 30 a un 47% la respuesta patológica en estas pacientes.[46] Y es por esto que estas drogas se utilizan en la terapia estándar de los tumores triple negativos metastásicos. En el caso de las recaídas el uso de antraciclinas y taxanos se sugieren como régimen en pacientes con recaía más allá de los 12 meses luego de completar la adyuvancia y en aquellas con recaídas ente 6-12 meses o progresión durante el tratamiento, se recomiendan otros agentes como los antimetabolitos.[47]

Una de las causas asociadas a la falla terapéutica es la resistencia a las drogas clásicas utilizadas, ya sea porque presentan resistencia primaria o porque se administran en el tratamiento sistémico inicial, previo a una recaída. Esto justifica el uso de otras drogas como la capecitabina, la cual fue una de las primeras en utilizarse luego de las antraciclinas y los taxanos.

El efecto de la capecitabina fue estudiado en este escenario en un estudio publicado en 2004 por Fumoleau P et al.[48] Se demostró que esta droga mejora la respuesta un 28%, con un período libre de enfermedad promedio de 4.9 meses y una sobrevida global de 15.2 meses (Figura 11).[48] Por esta razón es considerada droga de primera elección en el cáncer metastásico o recaído triple negativo que presenten resistencia a las drogas clásicas de tratamiento.

Figura 11. Impacto en el PLE y sobrevida global de la enfermedad metastásica en los TN, con el uso de capecitabina, del estudio.[48]

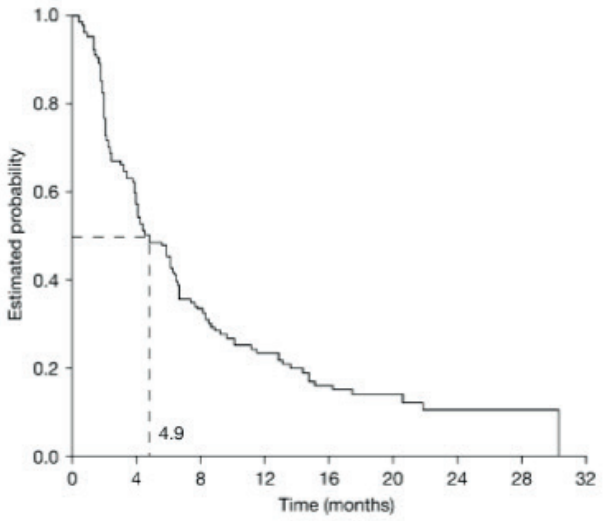


Fig. 1. Time to disease progression (intent-to-treat (ITT) population, $n = 126$).

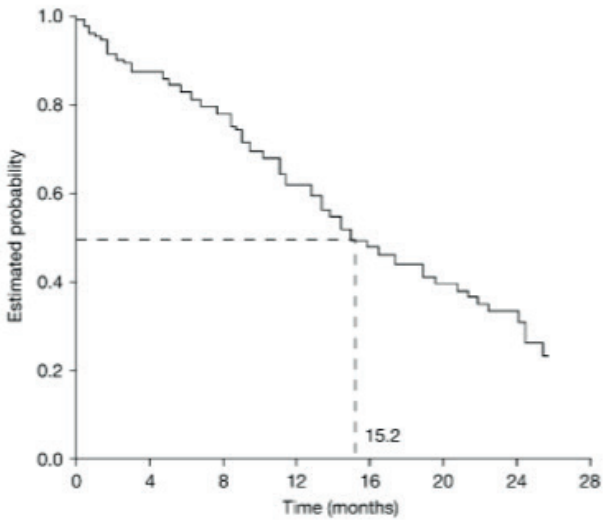


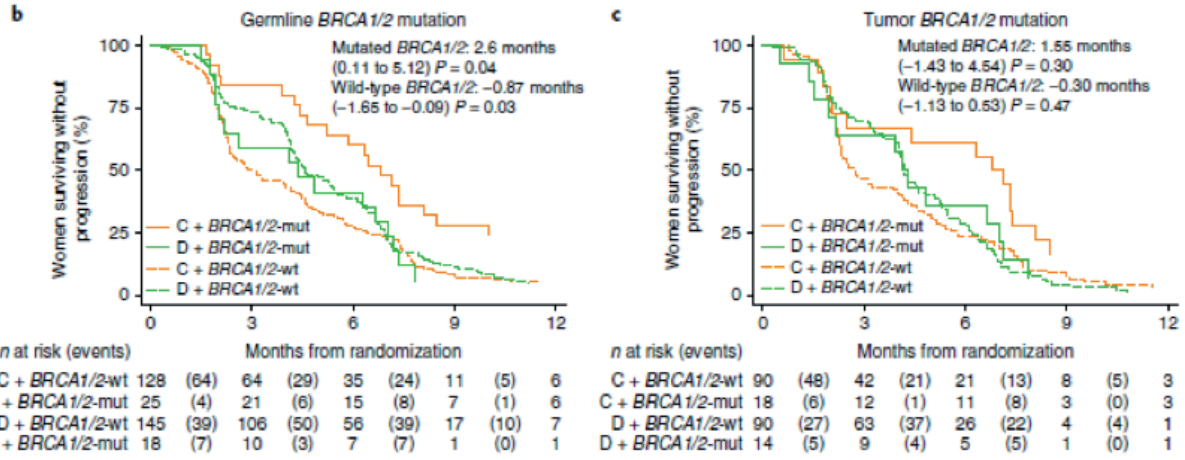
Fig. 2. Overall survival (ITT population, $n = 126$).

Mutaciones germinales en BRCA 1/ 2 y enfermedad metastásica o recaída

En la primera parte de este trabajo hemos señalado que alrededor de un 15-20% de las pacientes con tumores triple negativos presentan mutaciones germinales asociadas a los genes BRCA 1 y 2.[10] Esta asociación se ha utilizado como elemento de terapia dirigida para mejorar la sobrevida de estas pacientes.

En la enfermedad metastásica también se ha evaluado el uso de los platinos en este subgrupo de pacientes. Uno de los estudios pivotales que mostró su efectividad fue, el estudio TNT publicado en 2018.[49] Se compraron 376 pacientes con tumores triple negativos, y las distribuyeron en dos ramas, una de ellas recibió docetaxel mientras que la otra rama recibió carboplatino. Se observó que la rama que recibió carboplatino presentaba casi la misma respuesta que la que recibió docetaxel (31.4% vs 34% respectivamente, p=0.66), pero al evaluar el subgrupo de pacientes que presentaba mutaciones germinales en los genes BRCA, se vio que las que fueron tratadas con platinos presentaron una respuesta del 68%

Figura 12. PLE y sobrevida global de las dos ramas del estudio TNT, subdivididas ante la presencia o no de mutaciones germinales o tumorales en los genes BRCA (La línea naranja continua representa aquellas que recibieron carboplatino y presentaban mutaciones en BRCA).



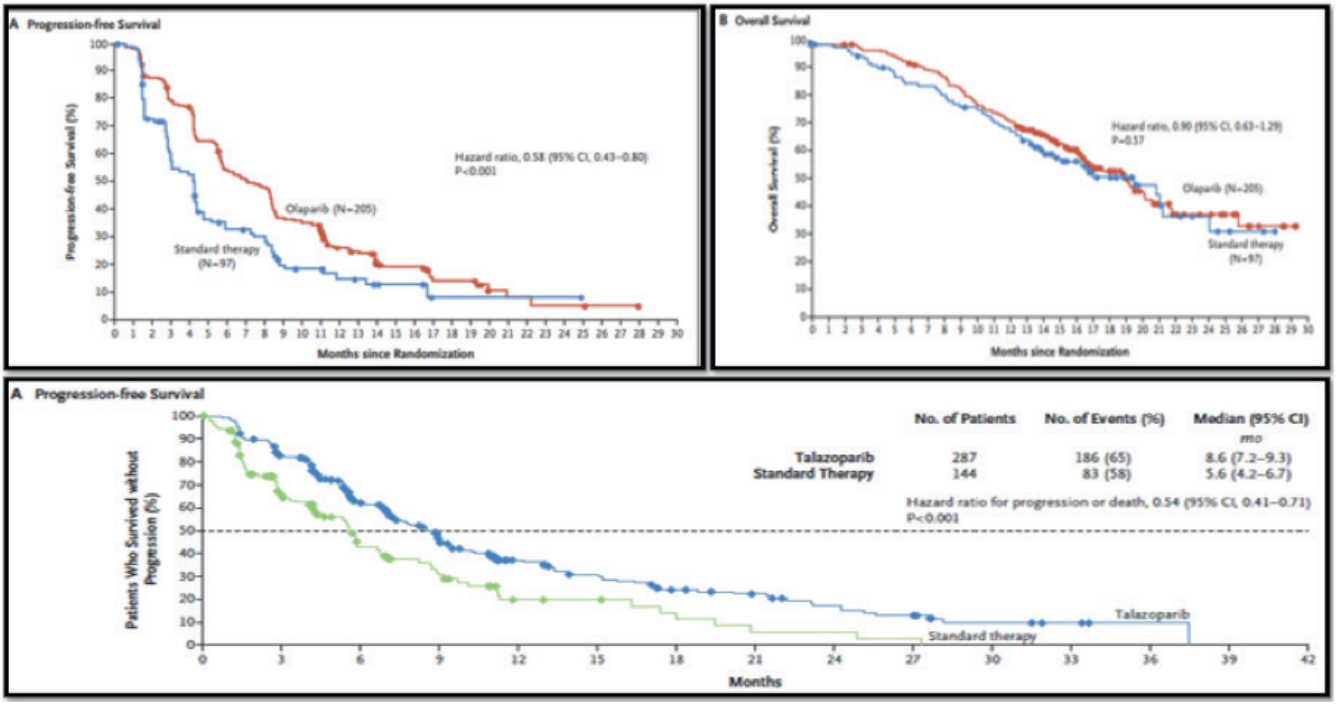
versus 33.3% en las tratadas con docetaxel (p=0.03) (Figura 12).[49] También se encontró un beneficio en el PLE, pero no en la sobrevida global.

Por esta razón los platinos, carboplatino o cisplatino, se suelen adicionar a la terapia sistémica estándar en los tumores triple negativos metastásicos o recaídos que además presenten mutaciones germinales en los genes BRCA.

Otra de las terapias evaluadas en el grupo de tumores TN con mutaciones en BRCA, es aquellas con inhibidores de los PARP (poly adenosine disphosphato-ribose polymerase). Recordemos que los genes BRCA codifican para proteínas involucradas en la reparación del ADN. En este proceso también se encuentran involucradas estas proteínas, los PARP. Por lo que, ante su inhibición, la reparación del ADN se vuelve inviable y resulta en la muerte celular certera. A partir de este concepto se realizan varios estudios evaluando la efectividad clínica de los inhibidores de los PARP en estas pacientes. Uno de ellos fue el, OlympiAD realizado en 2017 por Robson M et al[50], en donde se randomizaron 302 pacientes con tumores triple negativos con mutaciones germinales en BRCA, una rama recibió olaparib (inhibidor PARP) y otra quimioterapia sin platinos (capecitabina o eribulin). El periodo libre de enfermedad fue mejor en aquellas que recibieron olaparib (7 vs 4.2 meses; HR0.58,95% Ci:0.43-0.8, p<0.001), pero sin diferencias en la sobrevida global (Figura 13).[50]

Otro de los estudios en donde se analizó el período libre de enfermedad con el uso de un inhibidor de los PARP fue el EMBRACA, publicado en 2018 por Litton JK.[51] Se utilizó el talazoparib como droga inhibidora de los PARP, y se comparó su efecto con la quimioterapia estándar sola. Se observó que la media del PLE en aquellas pacientes que recibieron tala-

Figura 13. Gráfico superior izquierdo y derecho representan el PLE y Sobrevida global del estudio OlympiAD (línea roja representa aquellos con Olaparib). Gráfico inferior representa la SLE en el estudio EMBRACA (línea azul representa aquellos con Talazoparib).



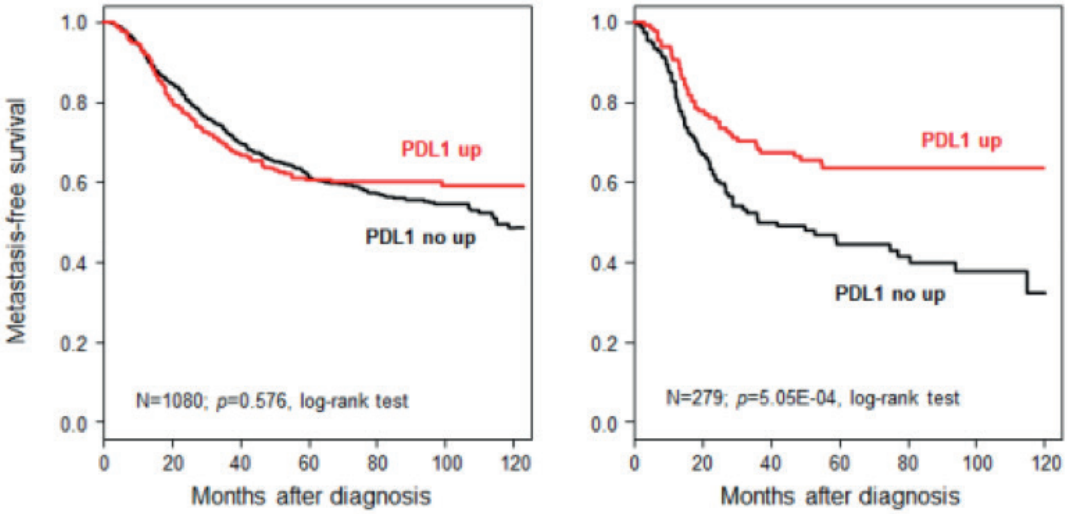
zoparib fue mejor que el grupo control (8.6 meses vs 5.6 meses, p<0.001) (Figura 13).[51] Basándose en estos trabajos, es que los inhibidores de los PARP fueron aprobados e incluidos como categoría 1 en el tratamiento de los tumores triple negativos con mutaciones germinales en los genes BRCA.[14] Se recomienda fuertemente la pesquisa de estas mutaciones en pacientes con tumores triple negativos para poder incorporar estas drogas al esquema de tratamiento.

Inmunoterapia

La respuesta inmunológica representa un complejo fenómeno basado en el equilibrio entre mecanismos de activación e inhibición que regulan la actividad de las células del sistema inmune que infiltran el tejido tumoral, también conocidas como TILs (tumor-infiltrating lynphocytes). Los tumores pueden alterar este balance inmunológico para favorecer su progresión. Uno de estos mecanismos está controlado por la interacción entre PD1 y su ligando PDL1.[52] PD1 es una proteína de membrana de los linfocitos que, al interactuar con su ligando, genera una inactivación de la respuesta linfocitaria. Es por esta razón que la inhibición de PDL1 y PD1 es considerada una estrategia en el tratamiento de varios cánceres, como en riñón, páncreas, pulmón, entre otros. En el cáncer de mama me-

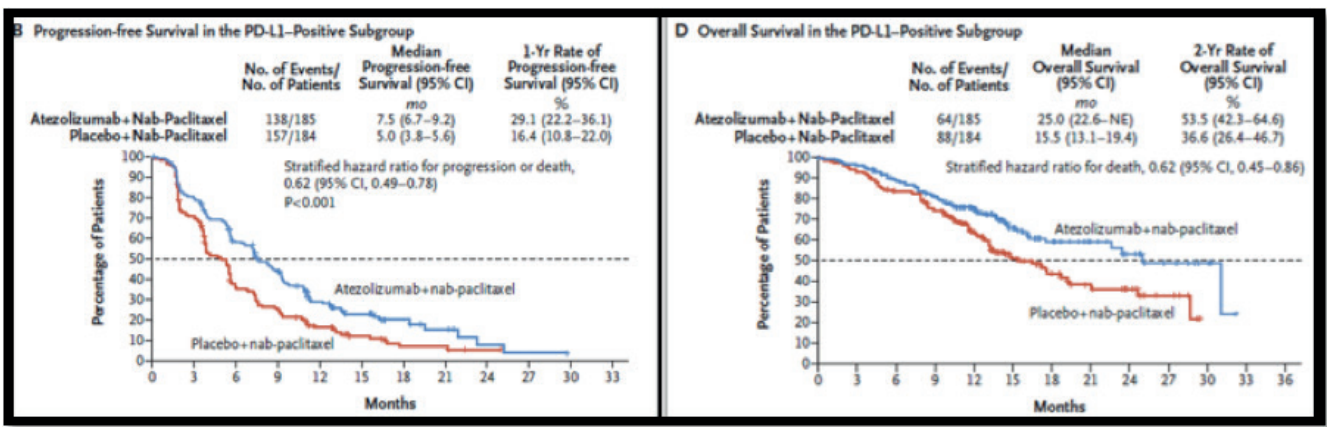
tastásico también se evaluó la expresión de esta proteína y se vio que aquellos que eran del subtipo triple negativo con alta expresión de PDL-1 presentaban mayor periodo libre de metástasis a 5 años (63 vs 44%) (Figura 14).[52] Es por esto que se consideró al PDL-1 como un posible blanco terapéutico.

Figura 14. Periodo libre de metástasis en el estudio.[52] Se analizan los niveles de PDL-1 en los TN. En el gráfico izquierdo se incluye a la totalidad de pacientes y en el derecho a las del subtipo TN.



Uno de los que obtuvo resultados significativos para la terapia dirigida a PDL-1, fue el IMPASSION130, publicado en 2018.[53] Aquí se evaluaron 902 pacientes con tumores TN que habían recibido tratamiento previo y que eran positivas para la proteína PDL-1. Se las randomiza en 2 ramas, una que recibe tratamiento con el inhibidor de PDL1, atezolizumab con Nab-paclitaxel y la otra solo con Nab-paclitaxel. Se demostró que aquellas pacientes con una expresión mayor al 1% de PDL1 presentaban, a 18 meses de seguimiento, un beneficio significativo en el PLE (7.5 meses vs 5.5 meses, HR 0.8, 95%, CI 0.49-0.78) y en la sobrevida global (25 meses vs 15.5 meses, HR 0.62, CI 0.45-0.86) (Figura 15).[53] Cabe destacar que aquellas que recibieron atezolizumab presentaron mayor tasa de efectos adversos, más frecuentemente neuropatía (5.5% vs 2.7%).[53]

Figura 15. PLE y sobrevida global en las dos ramas del estudio IMASSION 130. (Línea azul representa aquellas con Atezolizumab).



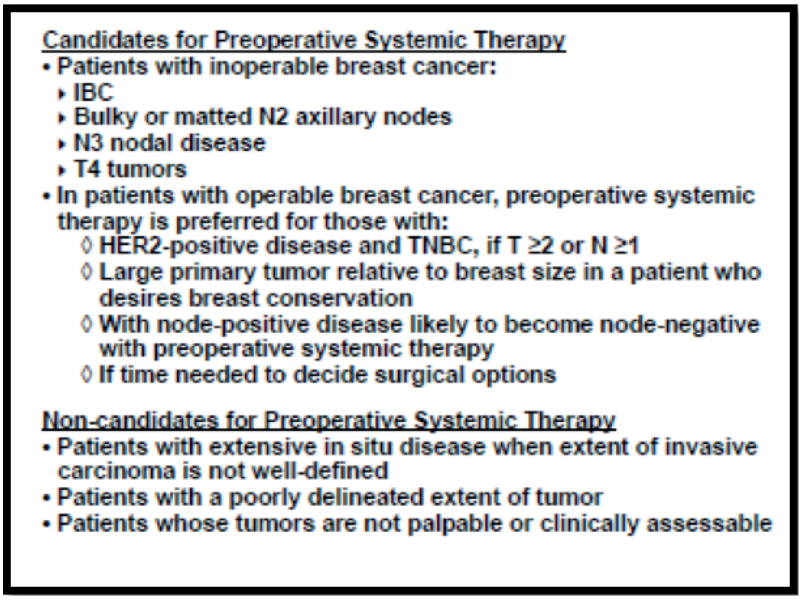
Es por este estudio que el atezolizumab se estableció como parte de la terapia estándar en pacientes con enfermedad avanzada TN que presenten una expresión mayor o igual al 1% de PDL-114.

2.4. Algoritmo de tratamiento

Para resumir, deberíamos enfocar el tratamiento en los tumores triple negativos considerando tres pilares importantes. Primero tener en cuenta que los tumores triple negativos presentan un alto índice mitótico y capacidad de crecimiento rápido, por lo que van a tener sensibilidad a la quimioterapia, como ya hemos mencionado. Segundo considerar si pueden presentarse mutaciones genéticas asociadas a la reparación del ADN, como mutaciones en BRCA, para utilizar terapias dirigidas que eviten la reparación del mismo, ya sea con platinos como con inhibidores de los PARP. Y por último si consideramos que son tumores con un infiltrado tumoral alto y niveles elevados de PDL-1 podríamos evaluar el uso de inhibidores de estas proteínas.

1) Neoadyuvancia: Se debe plantear la realización de neoadyuvancia a todas aquellas pacientes con tumores triples negativos que presenten un tamaño mayor o igual a 2 cm sin compromiso axilar y a todos aquellas que sean mayor o igual a N1. Además, considerar que los tumores que inicialmente son irresecables pero que podrían llegar a responder al tratamiento sistémico, se les podría realizar terapia neoadyuvante, para luego determinar la resecabilidad del mismo. (Figura 16).

Figura 16. Indicaciones y contraindicaciones para neoadyuvancia.[14]



A su vez, se puede determinar las mutaciones en los genes BRCA, si consideramos que la paciente presenta indicaciones o factores de riesgo para las mismas. No debemos olvidarnos que en nuestro grupo de pacientes todas aquellas pacientes menores a 60 años con tumores triple negativos presentan indicación para búsqueda de estas alteraciones genéticas. Si la paciente presentara mutaciones en BRCA, sería candidata para la adición de platinos a la quimioterapia. Como describimos anteriormente, los platinos en este grupo de paciente mejora la respuesta patológica.[28,27]

Luego de haber completado el tratamiento, se evaluará la respuesta patológica. Si el tumor es resecable, se realizará el procedimiento quirúrgico correspondiente y eventual radioterapia, en caso de presentar indicación (Figura 17).

Figura 17. Evaluación de la respuesta a la Neoadyuvancia y posible resecabilidad del tumor según las guías de NCCN 2020.[14]

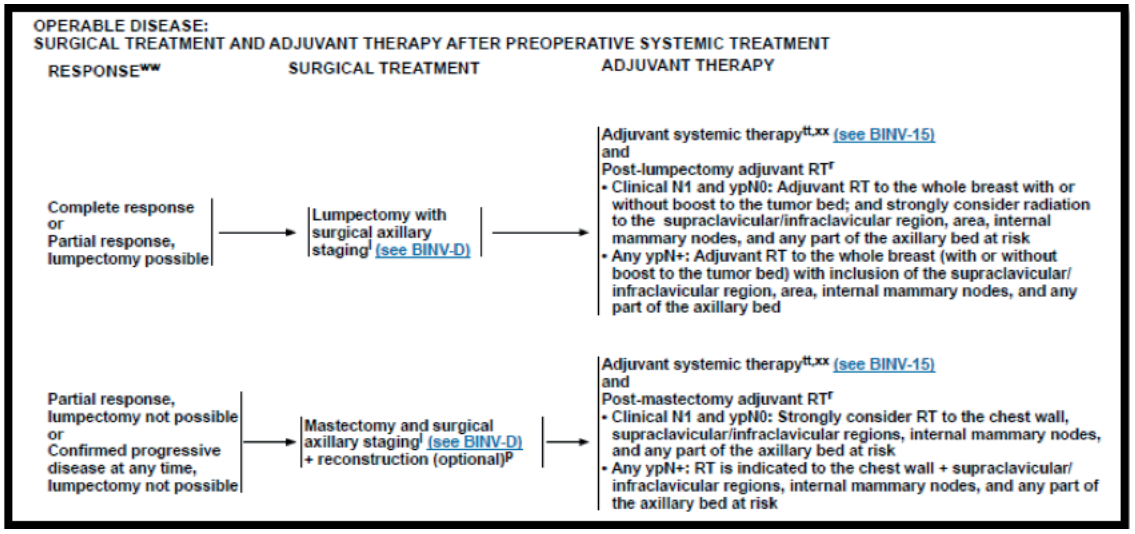
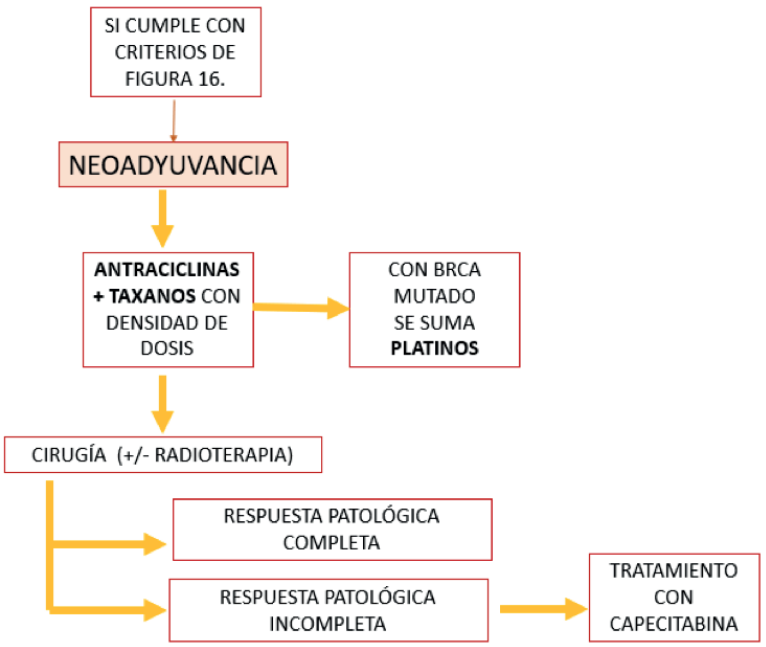


Figura 18. Resumen del algoritmo en la Neoadyuvancia.



En aquellos casos en donde se pudo realizar un procedimiento quirúrgico, se puede plantear un tratamiento sistémico posterior en los casos donde inicialmente no habían presentado una respuesta patológica completa. Este tratamiento quimioterápico se realiza con capecitabina (Figura 18). Esta fue incorporada como parte de la terapéutica luego lo demostrado en el estudio CREATE X.[30]

2) En el caso de las pacientes que no hayan realizado neoadyuvancia y ya fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico, deberían recibir un tratamiento adyuvante si cumplen con los siguientes criterios: tamaño tumoral T1, T2, T3 sin compromiso axilar o con metástasis menores a 2 mm, y aquellos con compromiso axilar sin enfermedad a distancia. La quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos con densidad de dosis

Figura 19. Adyuvancia en tumores triple negativos.[14]

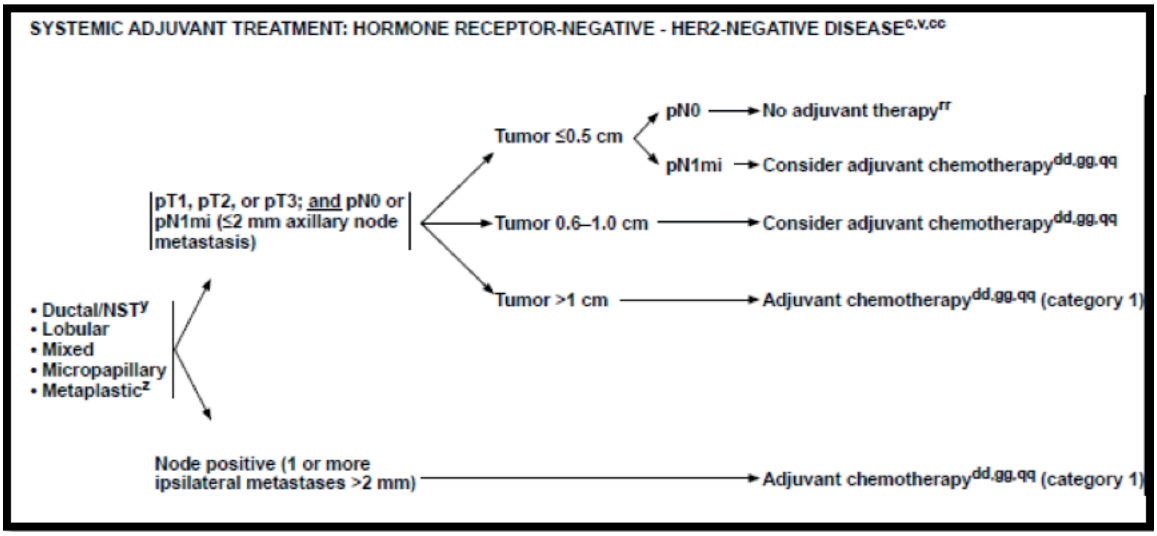
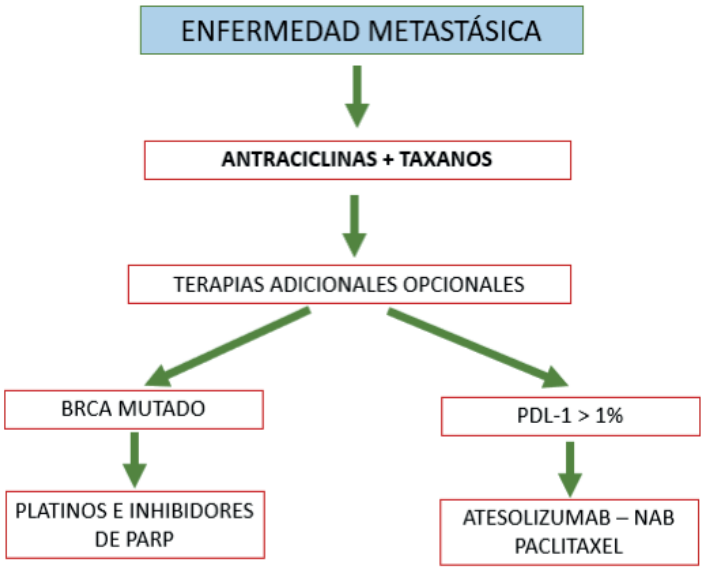


Figura 20. Tratamiento en enfermedad metastásica.



sería el estándar de tratamiento (Figura 19). No debemos dejar de tener en cuenta que, si la paciente presenta mutaciones en los genes BRCA, también podría ser candidata al tratamiento con platinos.

3) Como bien sabemos la quimioterapia basada en AT, también, es el tratamiento de elección para las pacientes que presentan enfermedad metastásica o en casos en donde la enfermedad ya no es resecable. El tratamiento en estas pacientes se individualiza. A la quimioterapia estándar se le pueden adicionar otras drogas que ayudan al control de la enfermedad. A partir de la determinación de mutaciones en los genes BRCA, según los criterios que se muestran en las Figuras 17 y 18, podríamos incluir la terapia con platinos y/o los inhibidores de PARP. A su vez, se podría buscar los niveles de PDL-1 para determinar el uso de la terapia con los antagonistas de estas proteínas, Atezolizumab-Nab paclitaxel, para mejorar la respuesta inmunológica antitumoral (Figura 20).

Conclusiones

En el transcurso de este trabajo hemos desarrollado las características asociadas a los tumores triple negativos y como se fueron desarrollando las diferentes estrategias de tratamiento para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, aunque existen numerosas herramientas para el análisis del cáncer de mama triple negativo en cada paciente, resulta difícil determinar cuáles serán las que realmente generen un beneficio en cada caso. Por eso, en la actualidad, debemos utilizar estas estrategias de tratamiento para lograr controlar esta patología tan heterogénea y de mal pronóstico. La quimioterapia seguirá siendo el tratamiento estándar hasta que se encuentren factores biológicos y genéticos a partir de los cuales se puedan establecer terapias dirigidas, como sucedió con los tumores con receptores Her2 positivos. Las ultimas clasificaciones de los tumores triple negativos a partir del estudio de la expresión de determinados genes, parecen ser prometedoras para lograr dicho objetivo. Ya que nos permiten tener una visión más acertada de las diferentes vías metabólicas en las que se encuentran involucrados, y así poder plantear nuevas formas de tratamiento. El estudio de mutaciones genéticas asociadas a estos tumores, como por ejemplo el ya mencionado BRCA, también ha demostrado ser una herramienta muy útil para aumentar la eficacia de ciertas drogas, y podrían en un futuro terminar siendo el objetivo de varias terapéuticas. A su vez, consideramos que las terapias dirigidas a diferentes mecanismos inmunitarios involucrados en la progresión tumoral, como los TILs, PDL-1 entre otros, nos permitirán lograr una mejoría en la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad en este subgrupo de tumores. Pero aún queda un largo camino en la investigación de estas terapias.

III. Referencias

1. Cortese G, Itala J, Enfermedades de la glándula mamaria, Ed Panamericana,2014, (3-7) (191-193)

2. Camargo A, Tamburelli I, ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama triple negativo?, *Revista de Sociedad Argentina de Mastologia*, 218;36 (133):27-41

3. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 pt 1):4429–4434

4. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):312-21

5. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, cheang M, Karaca G, Hu Z. Immunohistochemical and clinical caracterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374

6. Cleator S, Heller W, coombes R. Triple negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 3: 235-244

7. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(4):649-56. Zaharia M & Gómez H 655 2011;121(7):2750-67

8. Burstein M, Tsimelson A el al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014;21(7):1-24

9. Vidula R, *Clin Cancer Res*, 2015; 21 (7)

10. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7:937–48

11. Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007; 7:134

12. Lehmann BD, Anttoinette T Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Subtypes and New Targets of Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*.2015; 35, 25-30

13. Reddy KB, Triple negative Breast cancer: An update review of treatment options, *Curr Oncol*. 2011; 18(4): e173–e179

14. Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2020

15. Yin L,Duan J-J, Triple -negative breast cancer subtyping and treatment progress, *Breast Cancer Res*. 2020; 22:61

16. Masuda H, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533–5540

17. Cortazar P, Zhang L, Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*., 2014; 384:164-172

18. Liedtke C, Mazouni C, Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple Negative Breast Cancer, *Journal of Clinic Oncology,* 2008;26(8):1275-128

19. Swain S, Jeong J-H, Longer Theraphy, Iatrogenic Amenorrhea, and survival in Early Breast Cancer, *N. England Journal of Medicine*, 2010; 362(22):2053-2065

20. Blum J, Flynn P, Anthracyclines in early Breast Cancer: The ABC Trials, *Journal of Clinical Oncology,* 2017;35:2647-2655

21. Von Minckwitz G, Shcneeweiss A, Neoadjuvant Carbopaclin in patients with Triple Negative and Her2 positive Early Stage breast cancer (GeparSixto): randomized phase 2 trial, *Lancet Oncol.* 2014;15: 747-56

22. Loibl S, Weber K E, Survival Analysis of carboplatin added to anthracycline/taxane- based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response- final results of GeparSixto, *Annal of Oncology*,2018;29:2341-2347

23. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC þ/-carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). *Cancer Res* 2016; 76: S2–05

24. Poggio F, Bruzzone M, Platinum-based neadjuvant Chemeotherapy in triple negative Breast Cancer: a systematic review and meta-analysis, *Annals of Oncology,* 2018;29:1497-1508

25. Keating G., Bevacizumab: A review of its use in advanced Cancer, Springer International Publishing, 2014:74:1891-1925

26. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al: Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40): Secondary outcomes of a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol,* 2015; 16:1037-1048

27. Von Minckwitz G, Loibl S, Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2- negative primary breast cancer (GBG 44-GeparQuinto). *Ann Oncol*, 2014: 25:2363-2372

28. Flasing P,Lobl S, BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GeparQuinto Study, *Jl of Cl Oncology*, 2018;36 (22):2281-2287

29. Walko C, Pharm D, Capecitabine:A Review, *Clinical Therapeutics*, 2005;25:23-44

30. Masuda N, Lee S-J, Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after preoperative Chemotherapy, *The New England Journal of Medicine*, 2017;376:2147-59

31. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405–410

32. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 902–906

33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930–942

34. Martín M, Villar A, Solé-Calvo A, González R, Massuti B, Lizón J, et al.; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*. 2003; 14:833- 42

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Comparisons between diff erent polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials, *Lancet* 2012, 379:432-444

36. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al: Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83:1797-1805

37. Henderson C, Berry D, Improved Outcomes from Adding Sequential Paclitaxel but Not from Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer, *J. Cl. Of Oncology*, 2003: 21:976-983

38. Mamounas E, Bryant J, Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28, *Jl Cl of Oncology*, 2005:23 (16):3686-3696

39. Sparano J, Zhao F, Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer, *Jl Cl of Oncology*, 2015;33:2353-2360

40. Hryniuk W, Levine MN: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage 2 breast cancer. *J Clin Oncol*, 1986; 4:1162-1170

41. Norton L: A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res*, 1988; 48:7067-7071

42. Moebus V, Jackish C, Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study, 2010;28 (17):2874-2880

43. Guarneri V, Dieci MV, Conte P. Relapsed triple-negative breast cancer: challenges and treatment strategies. Drugs. 2013;73(12):1257-65

44. André F1, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol*. 2012 ;23 Suppl 6

45. Mauri D, Tsali L, Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis, 2010;36:69-74

46. Chan S,Noel D, Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer, 1999, 17:2341-54

47. Guía de práctica clínica: cáncer de mama metastásico: Terapia no AntiHer2, *Instituto Nacional del Cáncer,* 2015

48. Fumoleau P, Largillier R, Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer, *European Journal of Cancer*, 2004;40:536-542

49. Tutt A, Tovey H, Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial, *Nature Medicine*, 2018;24(5):628-637

50. Robson M, Senkus E, Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation, *N Engl J Med*, 2017,377(6): 523-533

51. Litton JK, Rugo H, Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation, 2018;379 (8):753-763

52. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al.Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*, 2015; 6: 5449-64

53. Schmid P, Adams S, Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, *N Engl J Med*, 2018;379:2108-21

ÍNDICE

RESÚMEN Pág. 3

I. INTRODUCCIÓN Pág. 4

II. DESARROLLO Pág. 7

2.1. Generalidades de los tumores triple negativos pág. 7

2.2. Clasificación molecular en los tumores triple negativos pág. 8

2.4.1.1. Nuevos Subtipos moleculares de los Triple Negativos Pág. 17

2.5. Gen BRCA en tumores triple negativos Pág. 35

2.5. Tratamiento en tumores triple negativos Pág. 35

2.5. Tratamineto neoadyuvante Pág. 35

2.5. Tratamiento adyuvante Pág. 35

2.4.1.1. Tratamiento del tumor Triple Negativo Metastásico y Recaídas Pág. 17

2.5. Algoritmo de tratamiento Pág. 35

III. CONCLUSIONES Pág. 40

IV. BIBLIOGRAFÍA Pág. 41

Reglamento de publicaciones

Revista Argentina de Mastología

La *Revista Argentina de Mastología*, órgano oficial de información y difusión de la Sociedad Argentina de Mastología, publica cuatro números digitales por año, uno por trimestre.

Categoría de los documentos

Cualquiera sea el tipo de documento, su inclusión en la Revista *queda sujeta a la aprobación de la Dirección de la Revista*. Se publicarán artículos en las siguientes categorías:

- **Trabajos o comunicaciones presentados en las Sesiones Ordinarias de la Sociedad.**

  La sola exposición de los mismos no implica necesariamente su aprobación para su publicación. Asimismo, podrán presentarse trabajos con vistas a ser incluidos en la Revista sin necesidad de que sean leídos en las Sesiones Ordinarias. En todos los casos, deberán contar con la aprobación del conjunto de autores y de las autoridades responsables del lugar donde se hayan realizado esos trabajos. Como en todos los demás tipos de documentos, quedará a criterio del Comité de Redacción y de la Comisión Directiva cuáles de los trabajos presentados en el marco de las Sesiones Ordinarias serán incluidos en la Revista Argentina de Mastología.

- **Editoriales.**

  Los asignará la Dirección de la Revista acorde a las necesidades.

  El editorial debe ser una reflexión, análisis o juicio sobre alguna novedad relevante o la expresión de la perspectiva del autor sobre determinado tema.

  Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

  Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

  No deben exceder las 4.500 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

• **Artículos de revisión.**

Los artículos de revisión son temáticos y no una recopilación de la bibliografía.

No deben exceder las 6.500 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

• **Comunicaciones breves o presentación de casos.**

Deben ser presentaciones de importantes nuevos resultados vinculados a la temática de la Revista. No excederán las 1.000 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

Está permitido un máximo de cinco citas. Podrán incluir una sola figura/gráfico o tabla.

• **Monografías.**

Se publicarán dos monografías por año. Las seleccionará el Director de la Escuela Argentina de Mastología entre las mejores de cada año.

No deberán exceder las 8.000 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

• **Cartas de lectores.**

Se aceptarán las cartas de lectores vinculadas a publicaciones de la Revista.

Su extensión no será mayor a las 500 palabras, excluyendo, si los hubiere, resumen y citas bibliográficas.

Generalidades

Cualquiera sea el tipo de documento, el envío del material para su publicación en la Revista será vía correo electrónico a la dirección info@samas.org.ar.

El autor precisará en qué categoría de documento desea que se publique su artículo.

En todos los casos, se deberá adjuntar los nombres de dos autores y su correspondiente correo electrónico (e-mail) para la remisión de las consideracionesy/o correcciones del Secretario o Director de Publicaciones.

Todos los artículos deberán ser escritos en español, con el corrrespondiente resumen y palabras clave en español e inglés.

Los documentos serán remitidos en formato Word, fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos, a doble espacio, con un margen de 3 cm izquierdo y derecho. Se adjuntará también la versión PDF.

Para su seguridad, el/los autor/es deberán guardar una copia del documento remitido.

El envío del artículo implica que el mismo no fue publicado previamente (excepto en la forma de un abstracto como parte de una conferencia o tesis académica). Asimismo, no deberá estar en consideración de ser aprobado por otra revista. Deberá contar con la aprobación de todos los autores y, tácita o explícitamente, de las autoridades responsables del lugar donde se realizó el artículo.

De ser aceptado por la Dirección de la Revista, no será publicado en otro lado con el mismo formato en español o en ningún otro idioma sin el consentimiento escrito de esta Revista.

Las opiniones y conclusiones vertidas en los trabajos publicados, así como las expresadas en los debates, son responsabilidad exclusiva de quienes las hayan formulado. Es facultad de las autoridades de la Revista la corrección gramatical o de estilo, según necesidad.

Los trabajos aceptados pueden ser objeto de un comentario editorial. Se deberá incluir carta adjunta al documento enviado con enunciado de "Responsabilidad científica y de publicación exclusiva".

Estructura del documento

Estas instrucciones están en concordancia con el International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA* 1993; 269: 2282-2286.

Generalidades

Título: Conciso e informativo, indicará el punto más importante del trabajo. Se remitirá también el título en inglés. Debe recordarse que el título es usado habitualmente en la búsqueda de trabajos vinculados. De ser posible, habrá de evitarse la inclusión de abreviaturas y fórmulas.

Nombres y filiaciones de los autores: Se indicará correctamente: nombre y apellido de cada uno de los autores; lugar de trabajo y cargo; cuándo se realizó el trabajo; y dirección postal, país de pertenencia y e-mail.

Responsable de la correspondencia: Se debe precisar claramente quién recibirá la correspondencia vinculada a la publicación y pospublicación, detallando los siguientes datos: dirección postal, código postal, teléfono fijo, teléfono celular, fax (incluir país y código de área) y correo electrónico de contacto (e-mail).

Dirección permanente: Si algún autor era visitante al momento de la realización del trabajo, o modificó luego su filiación, deberá incluir en los datos una dirección permanente como nota al pie.

Abreviaturas: Las abreviaciones que no son estándar deben desarrollarse en forma completa en la primera ocurrencia del artículo, sea en el resumen o a lo largo del texto, asegurando su consistencia a lo largo del trabajo.

Agradecimientos: Deberán incluirse solo en una sección separada al final del artículo y no en la página del título como nota al pie o de otra manera.

Secuencia de organización del documento

Resumen

Se requiere un resumen conciso y basado en hechos. Deberá ser escrito en español (Resumen) e inglés (Summary) (máximo, en cada idioma, de 200 palabras en artículos originales y de 100 para comunicaciones breves).

El resumen tiene que incluir el propósito del trabajo, los principales resultados y destacar las conclusiones. Procede pues, desarrollarlo según la estructura o secuencia de organización del documento: Introducción, Objetivo, Material y método, Resultados, Discusión, Conclusiones.

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

Inmediatamente después del resumen en español y del Summary, deberá incluirse un máximo de seis palabras clave (key words), eliminando términos generales y plurales y conceptos múltiples (eliminar, por ejemplo, "y", "de"). Se sugiere ser económico con las palabras clave. Estas serán usadas para realizar el Índice.

Introducción

Incluye la razón o el motivo de la realización del trabajo. Dado que se trata de una Revista especializada, no es necesario incluir una revisión detallada de la bibliografía.

Objetivo

Debe establecerse de manera concreta y clara el propósito u objetivo de la investigación.

Material y método

Solo si se tratare de un método nuevo, deberá hacerse una completa descripción técnica. En el método se debe incluir solamente la información disponible en el momento en que fue escrito el protocolo.

Toda información obtenida durante la realización del estudio presentado pertenece a la sección resultados.

Resultados

Se presentarán los resultados representativos ilustrados en las tablas/cuadros y figuras o gráficos.

Deben usarse preferentemente tests estadísticos reconocidos. Se sugiere consultar a un estadígrafo o especialista en textos estadísticos para un adecuado asesoramiento.

Discusión

En esta sección se resaltará el objetivo y resultados del trabajo y se los comparará con las distintas publicaciones nacionales e internacionales que figuren en la literatura buscada. Luego de cada estudio o reporte analizado, se identificará la cita bibliográfica consultada con un número entre paréntesis, el cual remitirá a la respectiva referencia bibliográfica al final del trabajo.

Conclusiones

En esta sección no deben recapitularse los resultados; lo que se debe relatar son los hallazgos de los autores.

Citas bibliográficas (Referencias)

La certeza de las citas bibliográficas es responsabilidad del autor. Las mismas deberán ser ingresadas en el texto consecutivamente en números arábigos entre paréntesis.

Al final del trabajo, bajo el título Referencias, se incluirá la lista de citas en orden numérico separadas por doble espacio, ateniéndose a las siguientes pautas:

Artículos de Revistas

Las citas de una revista deben incluir: apellido del autor y sus iniciales (inscribir todos los autores cuando son seis o menos; si son siete o más, incluir solo los tres primeros y agregar "et al."), título completo del trabajo, nombre de la revista (en cursivas) usando el Index Medicus Abbreviations, año de publicación, volumen, número, número de la primera y última página. Por ejemplo:

1. Cochrane R, Gee A, Ellis H. Microscopic topography of the male breast. *The Breast* 1992; 1: 25-27.

2. Kleinberg DL, Noll GL, Frantz AG. Galactorrhoea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296: 589-600.

Capítulo en un libro

3. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Kaven Press, 1995, pp. 465-78.

Libro

4. Haagenson CD. *Disease of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp.173.

Internet

5. 1996 NRC Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Available at <http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/contents.html>. Accessed: October 20, 2003.

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

Todos los elementos paratextuales (tablas/cuadros, fotos, gráficos, figuras, ilustraciones) deben estar incorporados en el texto en Word con su debida numeración, título y referencia intratextual. Además, deben también remitirse en archivos separados según se indica a continuación.

Tablas/Cuadros

Serán remitidas, como el texto, en formato Word, fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos a doble espacio, sin usar líneas verticales.

Si fueron editadas en otra aplicación (por ejemplo, Excel), se debe remitir el documento original (por ejemplo, xlsx) por separado.

Cada tabla debe ser numerada y subtitulada y con indicación clara de su ubicación en el texto. Las leyendas y notas explicativas deben ir al pie de la tabla.

Las tablas deben ser parte del texto y por sí explicativas; sus datos no deben ser duplicados en el texto o ilustraciones.

Gráficos

Cada gráfico debe ser numerado y subtitulado. Además de su incorporación en el cuerpo del artículo y con indicación clara de su ubicación dentro del texto, deben ser remitidos por separado en el formato original en que fueron editados (por ejemplo, Excel). No se admitirán gráficos en formato JPEG o similar.

Ilustraciones

Como los demás elementos paratextuales, deben tener número y título. Se indicará claramente su ubicación en el texto.

Se remitirán en archivos separados. Deben ser de 1.280 x 960 píxeles y 150 píxeles por pulgada de definición, como mínimo, y se presentarán en formato TIFF (aunque se aceptan, además, los formatos JPEG y EPS). No se aceptarán ilustraciones cuya clara visualización resulte imposible.