

145

REVISTA ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**

Órgano de la Sociedad  
Argentina de Mastología

Volumen 40  
Número 145  
Marzo 2021



## **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 SUPLENTE**

*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**

## Sumario

### EDITORIAL

- 7** La (des) atención del cáncer de mama en tiempos de covid-19.  
*Dra. María Eugenia Azar*

### SESIONES CIENTÍFICAS

#### CASO CLÍNICO

- 13** Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario.  
Reporte de un caso y revisión de la literatura.  
*Dr. J.P. Begue, E. Escudero, J. Zoppi, M. Paoletti, M. Landi*

### TRABAJOS ORIGINALES

- 36** Rol del receptor de progesterona como factor pronóstico de recidiva en  
cáncer de mama.  
*Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernandez, Dra. Bibiana Naso,  
Dr. Alejandro Di Sibio, Dr. Ivana Carluccio, Dra. Soledad Bermudez,  
Dra. Cristina Prychodsko, Dr. Gustavo Hauszpiigel, Dra. Clelia Vico.*
- 52** Comparación de la 7ª y 8ª edición del sistema de estadificación del American  
Joint Committee on Cancer (AJCC) para pacientes con cáncer de mama.  
*Dra. Dalila Vidallé, Dra. Paola Ponzí*

- 65** Factores predictivos de alta carga residual ganglionar axilar post biopsia de ganglio centinela positiva.  
*Dra. Priscila Giselle Holub, Dra. Luciana Sabatini, Dr. Alejandro Di Sibio, Dra. Lorena Oillataguerre, Dra. Soledad Bermudez, Dra. Cristina Prychodzko, Dra. Daniela Vecchioni, Dr. Luis Gesú, Dra. Mariana Castro Barba, Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernández, Dra. Bibiana Fernanda Naso, Dr. Gustavo Hauszpigiel\**
- 81** Cambios en el perfil inmunohistoquímico pre y post neoadyuvancia en cáncer de mama. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires.  
*Dra María Delfina Ocampo, Dra Gabriela Candás, Dr Ernesto Korbenfeld, Dr H Daniel Vuoto, Dr Juan Isetta, Dr Lucas Cogorno, Dr Alejandro Iotti, Dra Agustina González Zimmermann, Dra Marcia Sigal, Dr Santiago Acevedo, Dr Martín Naveira, Dra Agustina Bemí, Dra Alejandra García, Dr Juan Luis Uriburu*

## MONOGRAFÍA

- 99** Cáncer de mama localmente avanzado. Neoadyuvancia: indicaciones y seguimiento.  
*Dra. Iliana Carla Maiarota*
- 139** Reglamento de Publicaciones

## Summary

### EDITORIAL

**7**

The (mis) attention of breast cancer in times of COVID-19.

*Dra María Eugenia Azar*

### SCIENTIFIC SESSIONS

#### CASE REPORT

**13**

Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) - Argentinian case.

*Dr. J.P. Begue, E. Escudero, J. Zoppi, M. Paoletti, M. Landi*

### ORIGINAL ARTICLES

**36**

Role of the progesterone receptor as a prognostic factor for breast cancer recurrence.

*Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernandez, Dra. Bibiana Naso, Dr. Alejandro Di Sibio, Dr. Ivana Carluccio, Dra. Soledad Bermudez, Dra. Cristina Prychodsko, Dr. Gustavo Hauszpigiel, Dra. Clelia Vico.*

**52**

Comparison of the 7th and 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for breast cancer patients.

*Dra. Dalila Vidallé, Dra. Paola Ponzi*

- 65** Predictive factors of high residual burden in axillary lymph node after positive sentinel node biopsy.  
*Dra. Priscila Giselle Holub, Dra. Luciana Sabatini, Dr. Alejandro Di Sibio, Dra. Lorena Oillataguerre, Dra. Soledad Bermudez, Dra. Cristina Prychodzko, Dra. Daniela Vecchioni, Dr. Luis Gesú, Dra. Mariana Castro Barba, Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernández, Dra. Bibiana Fernanda Naso, Dr. Gustavo Hauszpigiel\**
- 81** Changes in biomarkers in pre and post neoadjuvant breast carcinoma.  
*Dra María Delfina Ocampo, Dra Gabriela Candás, Dr Ernesto Korbenfeld, Dr H Daniel Vuoto, Dr Juan Isetta, Dr Lucas Cogorno, Dr Alejandro Iotti, Dra Agustina González Zimmermann, Dra Marcia Sigal, Dr Santiago Acevedo, Dr Martín Naveira, Dra Agustina Bemí, Dra Alejandra García, Dr Juan Luis Uriburu*

## MONOGRAPHY

- 99** Locally advanced breast carcinoma. Neoadjuvant treatment: indications and follow up.  
*Dra. Iliana Carla Maiarota*
- 139** Reglamento de Publicaciones

## EDITORIAL

## LA (DES) ATENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN TIEMPOS DE COVID-19.

El 31/12/2019, la Organización mundial de la salud (OMS) fue informada sobre casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan (China). Un nuevo coronavirus, llamado SARS- COV-2, fue identificado como causa de Covid-19.

En los meses subsiguientes el virus se diseminó por todo el mundo y la OMS lo reconoce y declara la pandemia el 11/3/2020.<sup>1</sup>

Al momento de escribir esta reseña, el planeta entero se encuentra sufriendo una pandemia como pocos imaginaban con casi 100 millones de infectados y más de 2 millones de muertos por covid.<sup>2</sup>

A la fecha, la Argentina ocupa el duodécimo lugar con más de 1.800.000 infectados, superando 46.000 fallecidos.<sup>2</sup>

Paralelamente, la American Cancer Society nos informa que solo en Estados Unidos se diagnostican 5.000 nuevos casos de cáncer por día.<sup>3</sup>

En Argentina, 14 personas por hora son diagnosticadas con cáncer, donde la incidencia de la enfermedad es de 212 casos por cada 100.000 habitantes, según lo informa el Instituto Nacional del Cáncer (INC). Dicho de otro modo, 129.000 argentinos son diagnosticados con la enfermedad por año.<sup>4</sup> En cuanto al tipo más prevalente, el INC precisó que en 2018 el cáncer de mama representó el 17% de todos los tumores malignos detectados (21.000 casos), y casi un tercio de los cánceres femeninos.<sup>5</sup>

Las consultas totales por emergencias en centros médicos en nuestro país cayeron un 74% en abril de 2020 respecto al mismo periodo del año anterior (2019).

Cada año mueren en Argentina 100 mil personas por enfermedades cardiovasculares, según lo publica el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. La falta de consulta oportuna podría impactar sensiblemente en la mortalidad.<sup>6</sup>

En otros países del mundo también han sido reportados disminución del ingreso en terapias intensivas de pacientes con patología cardiovascular, lo que ha ocasionado mayor mortalidad.<sup>7</sup>

Otro ejemplo de desatención de patologías altamente prevalentes es el cáncer de colon.

Cada año se diagnostican en el país 13.000 casos. La combinación de pruebas de laboratorio con la colonoscopia permite diagnóstico temprano y acceso a tratamiento precoz. La caída en la cantidad de estudios realizados ha sido hasta ahora de un 80%, de prolongarse será inevitable que veamos mayor número de diagnósticos tardíos y peor pronóstico.<sup>7</sup>

Así podríamos seguir in extenso, viendo que el covid 19 compite y coexiste con muchas otras patologías altamente prevalentes y que no deberían ser desatendidas.

Esto nos posiciona, como dice Alexander Kutikov<sup>3</sup> ante una batalla de dos frentes: la atención de la pandemia y de todas las otras patologías altamente prevalentes en el mundo como la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Es interesante revisar la historia y ver lo que ocurrió durante la pandemia de gripe española a principios del siglo 20.

Según los cálculos de la organización mundial de la salud, la gripe española se cobró entre 20 y 50 millones de vidas en el mundo.<sup>8</sup>

Un estudio de la Universidad de Harvard, publicado en 2020, estima que cerca del 0,5% de la población de EE.UU. de aquel entonces murió debido a la epidemia (cerca de 550.000 personas).

En cambio, en India fallecieron 17 millones de personas. También se observó, que en las castas más bajas la mortalidad fue de 61,6/100000 personas, mientras que entre los europeos fue inferior a 9/100000<sup>8</sup>

El daño causado por la pandemia estimuló el avance de la salud pública, y dio origen al desarrollo de la medicina social.

Jennifer Cole, antropóloga de la Universidad Royal Holloway de Londres, dice que la pandemia de gripe española junto con la guerra,

sembraron las bases de los estados de bienestar en muchos países del mundo.<sup>8</sup>

Más de un siglo después, las mismas diferencias se observan en nuestros días.

Pero vayamos al tema que nos convoca, la atención del cáncer de mama en tiempos de covid.

Harto repetir que es el cáncer más común alrededor del mundo y que anualmente lleva muchas vidas por su causa.

El 8/12/2020 en ocasión del SABCS 2020, las primeras sesiones científicas fueron dedicadas al manejo del cáncer de mama en tiempos de covid. Con tristeza escuchamos que, así como negros y latinos fueron los más afectados por covid, también lo fueron frente a la desatención del cáncer de mama. Algo así como “daños colaterales” de los que nadie habla.<sup>9</sup>

Durante muchos meses de la pandemia, se resintió significativamente la atención de los pacientes, disminuyeron los controles y los programas de screening en todo el mundo.

Las sociedades científicas, las guías en todo el mundo y los propios médicos aconsejamos posponer controles en pacientes asintomáticos, esperando “algunos meses” hasta que mejorase el panorama.

Se recomendó operar solo los casos urgentes, las pacientes en neoadyuvancia, los sarcomas, posponiendo los tumores luminales en especial en pacientes añosas, a quienes se sometió a neoadyuvancia hormonal. También se aconsejó posponer el tratamiento de carcinomas in situ y de lesiones de potencial incierto.<sup>1</sup>

Se propuso posponer los tratamientos radiantes o quirúrgicos en estadios iniciales y promover de ser posible el hipofraccionamiento radiante.<sup>10-13</sup>

Muchos trabajos informan del retraso en los tratamientos.<sup>14</sup>

Por otro lado, vimos que los sectores más vulnerables de la población, se vieron más afectados en el acceso a la atención por trabas burocráticas y de circulación y menor acceso a la telemedicina.<sup>9</sup>

Podemos ejemplificar, para ser gráficos, lo ocurrido en nuestro hospital. El Instituto Roffo es un hospital monovalente, perteneciente a la UBA, dedicado solo a la atención de cáncer en adultos. Dado que no hubo colapso del sistema sanitario, no fue necesario recurrir a las camas para atención de pacientes covid.

Eso nos posiciona en un lugar “casi privilegiado” para la atención de pacientes oncológicos en medio de esta pandemia.

No obstante, el número de mamografías realizadas de marzo a diciembre de 2020 fue de 1600 comparado contra 2823 del mismo periodo de 2019, lo que significa un 43,4% menos.<sup>15</sup>

También se objetivó un marcado descenso en el número de procedimientos diagnósticos (punciones) respecto del 2019.<sup>15</sup>

De la misma manera que en la actividad privada el descenso fue más pronunciado en los primeros meses de la pandemia, observándose un importante aumento tanto en las consultas como en la realización de estudios en los meses de noviembre/diciembre.

Respecto de las cirugías, se operaron hasta octubre de 2020, 190 pacientes, contra 286 pacientes del año 2019. (disminución del 33,6%)<sup>16</sup>

Si pudimos objetivar, un menor tiempo a la fecha de cirugía, también reportado por centros de Estados Unidos, casi sin listas de espera habituales en instituciones públicas.<sup>16</sup>

A pesar de que los servicios del instituto permanecieron abiertos y con personal durante toda la pandemia, el aflujo de pacientes disminuyó, en especial las consultas iniciales.

Se priorizó la consulta virtual para los controles y asesoramiento genético.

La unidad funcional de tumores femeninos, funcionó todos los días para la atención de pacientes en tratamiento y consultas iniciales.

En muchos casos, los pacientes por temor a los contagios o vencidos por el sistema, las trabas burocráticas y a la circulación, se quedaron en sus casas.

También pudo objetivarse un franco descenso respecto del mismo periodo del año anterior en centros de imágenes de Caba, con aumento progresivo a medida que se flexibilizaron las cuarentenas. Esto se vio en el número de mamografías (disminución del 12%), ecografías (disminución de 15%) como procedimientos diagnósticos (disminución del 20%).<sup>17</sup>

En nuestro país tuvimos un pequeño “respiro” con disminución de casos hacia los últimos meses de 2020 pero a la fecha de escribir este informe el número de casos comienza a subir de forma alarmante y lejos estamos de tener inmunidad de rebaño o vacunación para un número importante de la población.

¿Cuánto podemos esperar? ¿Cuánto más podemos postergar los controles que mediante el diagnóstico temprano salvan vidas y disminuyen significativamente el gasto en salud?

¿Cuánto tiempo más podremos postergar la atención de los pacientes no operados o no irradiados, por ejemplo, durante el 2020?

El desafío es brindar atención a los pacientes de covid sin desatender las otras patologías prevalentes como el cáncer de mama.

Quizás, al momento de leer esta reseña, un gran porcentaje de nuestra población esté inmunizada y el covid 19 sea solo un mal sueño.

Al día de hoy, está claro que todas las proyecciones matemáticas que

se hicieron fueron erróneas. El virus se expandió por todo el mundo a diferentes ritmos, pero prácticamente sin dejar lugar en el planeta. Las cuarentenas estrictas y prolongadas sirvieron para acondicionar los sistemas de salud, pero finalmente el número de contagiados subió igual. Tampoco tuvieron éxito los que apostaron a “la inmunidad de rebaño” con multiplicación de casos sin llegar a la supuesta meseta que daría que gran parte de la población estuviese infectada.

La lucha contra la pandemia se basó principalmente en el uso intensivo del recurso humano. Recurso mucho más precarizado que otros sectores de la economía.

Según Carissa F. Etienne, directora de la OPS, en su informe del 2/9/2020, en América se han enfermado 570.000 miembros del equipo de salud y más de 2.500 han fallecido. Esto posiciona a nuestro continente con el mayor número de contagiados en el mundo en el área de la salud.<sup>18</sup>

El personal de salud está estresado, no solo la primera línea de atención de covid, sino también todos los profesionales de otras áreas que vemos limitado nuestro accionar médico.

La Argentina cuenta con un recurso humano en salud que no se encuentra en muchos lados. Cuidémoslo, protejámoslo.

Según Jennifer Cole, antropóloga antes citada “Las pandemias parecen arrojar luz sobre la sociedad y las sociedades pueden emerger de ellas con un modelo más justo y equitativo”.<sup>8</sup> Ojalá sea el caso y aprendamos algo de esta pandemia.

Necesitamos liderazgos con una visión “macro” capaces de ver y analizar el conjunto de los problemas de salud de nuestra sociedad. Con la grandeza de reconocer errores y corregir rumbos.

Parafraseando a Yuval Noah Harari, diría que *“A la hora de tomar decisiones, personalmente confiaría más en quienes admitan su ignorancia que en los que proclamen su infalibilidad”*.<sup>19</sup>

A todo el equipo de salud, gratitud por vuestro esfuerzo y sabiduría para reconocer sombras y buscar la luz.

Dra María Eugenia Azar

## REFERENCIAS

1. Tartarone A, Lerosé R. COVID 19 and cancer care: what do international guidelines say? *Medical Oncology*. 2020; 37:80-84. ◀◀
2. [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info) Consultado el 23 de enero de 2021. ◀
3. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 172(11):756-758. ◀◀
4. <https://gco.iarc.fr> ◀
5. El cáncer en números. [www.argentina.gov.ar/inc](http://www.argentina.gov.ar/inc) ◀
6. [www.infobae.com](http://www.infobae.com) Consultado el 10 de enero de 2021. ◀
7. Yalamanchi R, Dasari BC, Narra L, et al. Cardiac Intensive care unit admissions during COVID-19 pandemic – A single center experience. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24(11):1103-1105. ◀
8. [www.bbc.news](http://www.bbc.news) ◀◀◀
9. [www.sabcs.org](http://www.sabcs.org). 2020. Sesión científica 8/12/2020 ◀
10. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R. et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *NEJM* 2020; 382: 2049-2055. ◀
11. Gligorov J, Bachelot T, Pierga JY. et al. COVID-19 et personnes suivies pour un cancer du sein: recommandations françaises pour la pratique clinique de Nice-St Paul de Vence, en collaboration avec le Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Société d’Imagerie de la Femme (SIFEM), la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO), la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM) et le French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG). *Bull Cancer* 2020; 107(5): 528-537. ◀
12. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R. et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *NEJM* 2020; 382: 2049-2055. ◀
13. Gligorov J, Bachelot T, Pierga JY. et al. COVID-19 et personnes suivies pour un cancer du sein: recommandations françaises pour la pratique clinique de Nice-St Paul de Vence, en collaboration avec le Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Société d’Imagerie de la Femme (SIFEM), la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO), la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM) et le French Breast Cancer Intergroup-UNICANCER (UCBG). *Bull Cancer* 2020; 107(5): 528-537. ◀
14. Lerner Papautsky EL, Hamlish T. Patient reported treatment delays in breast cancer care during the COVID 19 pandemic. *Breast Cancer Research and Treatment* 2020; 184: 249-254. ◀
15. Moreau R, Kohan M. Comunicación personal. Mammografías e intervencionismo IAHR. 2019-2020. ◀◀
16. Caballero J, Estevez N. Comunicación personal. Cirugías departamento de mastología IAHR. 2019-2020. ◀
17. Lehrer, D. Comunicación personal. Cuadros comparativos de mamografías, ecografías y punciones CERIM. 2019-2020. ◀
18. Etienne C.F. Informe OPS 2/9/2020. [www.PAHO.org](http://www.PAHO.org) ◀
19. Harari Y.N. 21 lecciones para el siglo XXI. 5 ed. Buenos Aires. Ed. Debate 2019. ◀

## CASO CLÍNICO

# Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario.

Dr. J.P. Begue\*, E. Escudero\*\*,  
J. Zoppi\*\*\*, M. Paoletti\*\*\*\*,  
M. Landi\*\*\*\*\*

## Reporte de un caso y revisión de la literatura.

### Resumen

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios LACG-AI o BIA-ALCL, abreviatura en inglés de “Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma”, es una nueva entidad reconocida por la OMS desde el 2016, de rara incidencia y que aún plantea muchos interrogantes. Desde su primera mención en 1997 (J.Keech-B-Creech) su incidencia ha ido en aumento. En julio de 2020, 953 casos en el mundo según el Registro de la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (PROFILE), y las publicaciones se multiplican exponencialmente año a año demostrando el interés que suscita. Se ha descrito una fuerte asociación con las superficies texturizadas de los implantes mamarios y con el tipo de material (mayor textura “grado 4” y cubierta de poliuretano mayor riesgo) llegando a describirse tasas tan altas como 1/2830 en Australia/Nueva Zelanda.

Su presentación clínica en casi el 75% es bajo la forma de un seroma tardío y el tiempo de exposición promedio ronda entre los 7 a 11 años. El diagnóstico histo-patológico integra el examen morfológico con la caracterización molecular, visualizándose grandes células anaplásicas CD30 (+), ALK(-). El tratamiento quirúrgico, capsulectomía bilateral en estadios tempranos es el gold standard. Su pronóstico es excelente con exéresis completas.

\*Servicio de Ginecología y Mastología. Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata.

\*\*Servicio de Cirugía Plástica. Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata.

\*\*\*Servicio de Patología. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata.

\*\*\*\*Servicio de Hematología. Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata.

\*\*\*\*\*Instituto Radiológico. Mar del Plata.

Correo electrónico de contacto:  
Juapebegue@gmail.com

## Objetivo

Actualizar la información sobre esta novel enfermedad y comentar un caso propio que presenta todas las características descriptas en la literatura, siendo el 14° registrado en Argentina.

## Palabras clave

Linfoma Anaplásico células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM) – BIA-ALCL - Caso clínico Argentina.

## Introduction

The anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants, LACCG-AI o BIA-ALCL abbreviation in English, is an entity recognized by the WHO since 2016 of rare incidence and that still raises many questions.

Since its first mention in 1997 (J.Keech-B-Creech) its incidence has been increasing. In July 2020, 953 cases in the world according to the Registry of the American Society of Plastic Surgeons (PROFILE), and the publications multiply exponentially year after year, demonstrating the interest it arouses. A strong association has been described with the textured surfaces of breast implants and with the type of material (greater texture “grade 4” and higher risk polyurethane cover), reaching rates as high as 1/2830 in Australia / New Zealand.

Its clinical presentation in almost 75% is in the form of a late seroma and the average exposure time is between 7 to 11 years. The pathological anatomical diagnosis integrates the morphological examination with the molecular characterization, visualizing large anaplastic CD30 (+), ALK. (-) cells. Surgical treatment, bilateral capsulectomy in early stages, is the gold standard. Her prognosis is excellent with complete exeresis.

## Objetivo

To update the information on this novel disease and comment on an own case that presents all the characteristics described in the literature, the 14th being registered in Argentina.

## Keywords

Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) – Argentinian case.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios LACG-AIM conocido en la literatura como BIA-ALCL, del inglés “Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma”, es un raro subtipo de linfoma no Hodgking de células T que se originaría en la cápsula peri protésica que rodea a los implantes. Clínicamente se presenta como un seroma tardío con aumento brusco del volumen mamario en la amplia mayoría de los casos. Su etiopatogenia aún plantea muchos dilemas, siendo su incidencia muy baja y su pronóstico excelente en estadios tempranos.

Mencionado por primera vez hace 23 años por J.Keech y B.Creech como reporte de un caso 1; en el 2016 la OMS (Organización Mundial de la Salud) lo incorpora provisionalmente con el nombre que hoy conocemos a la clasificación de los tumores linfoides.<sup>2</sup>

Su asociación a los implantes mamarios, sugerida por primera vez por De Jong en 2008<sup>3</sup>, ha despertado una gran preocupación tanto en el ambiente médico como en el industrial y comercial desde que la Food and Drugs Administration (FDA) en 2011 la oficializara; repercutiendo también fuertemente en los medios de comunicación.<sup>4</sup>

Los organismos reguladores más prestigiosos y distintas sociedades nacionales e internacionales (USA<sup>5</sup>, Francia<sup>6</sup>, Australia<sup>7</sup>, Reino Unido<sup>8</sup>, Alemania, Canadá, Comunidad Europea<sup>9</sup> entre otras) han emitido y actualizan periódicamente directrices al respecto intentando marcar el camino a seguir tanto por los profesionales como por la industria, la opinión pública y la justicia. También se han formado grupos de trabajo que monitorean estrechamente los nuevos casos, llevando registros minuciosos de los mismos y vigilando las características de los implantes vendidos en sus territorios; siendo cada vez más frecuente la suspensión de determinados modelos o marcas consideradas de mayor riesgo.

Las publicaciones sobre el tema se multiplican año a año desde su primer reporte en el año 1997<sup>1</sup> hasta la fecha. En PubMed realizando una búsqueda solo con el término “breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma” (BIA-ALCL) encontramos 276 artículos, de los cuales 53 son de este año y 94 del 2019; o sea que más del 50% de los artículos se publicaron en los últimos 16 meses. En la última edición, 5ta del libro de la OMS publicado este año 2020. WHO: Classification of Breast Tumors, figuran fotos sobre el tema ilustrando la tapa lo que deja en evidencia el interés que suscita actualmente esta enfermedad. Ebner y cols. en un trabajo de Junio de 2019 con mayor

cantidad de buscadores y palabras claves encontraron 391 artículos en inglés y 85 reportes de casos en la literatura.<sup>10</sup>

## OBJETIVO

Actualización del tema y presentación de un caso clínico propio.

## ACTUALIZACIÓN

El LACG-AIM/BIA-ALCL es una nueva entidad linfoproliferativa no Hodgking que se caracteriza por una población monoclonal de grandes células anaplásicas T, uniformemente + para CD30 y negativas para ALK. Mencionada por primera vez en 1997 (J.Keech)<sup>1-11</sup> como reporte de un caso e introducida a la clasificación de linfomas de la OMS en el año 2016.<sup>2</sup>

Su incidencia si bien impresiona baja se cree subestimada, creciendo anualmente desde que es registrada. El desconocimiento en gran parte de la comunidad médica y la ausencia o falla en su registro son algunas de las barreras que dificultan cuantificar con precisión esta entidad.

Algunos de los registros más confiables a la fecha:

- **FDA<sup>5</sup>**: (última actualización 20 de Agosto 2020 con datos ingresados hasta 5 de enero de este año) 733 casos mundiales, 85% asociados a la marca Allergan. Fallecimientos 36, 35 de las cuales se han asociado con implantes Allergan.

- American Society of Plastic Surgeons and Plastic Surgery Foundation. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (**PROFILE**): (2012-a octubre 2020): 343 casos registrados en USA, 976 en el mundo (American Society of Plastic Surgeons).<sup>12</sup>

- **Francia<sup>13</sup>**: **59 casos (2019)**. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament*. (ANSM)

- **España<sup>14</sup>**: **26 casos (2019)**. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. (AEMPS)

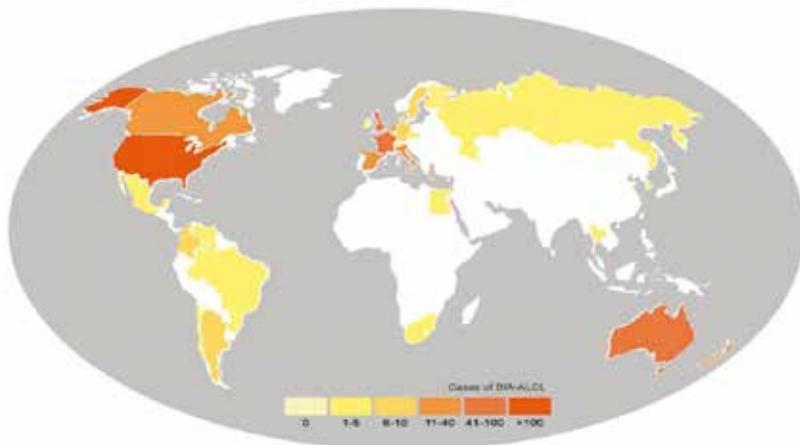
- **Australia<sup>7</sup>**: *Therapeutic Goods Administration Australian Government*. (TGA-AU). 76 casos a enero 2019. 4 fallecimientos.

- **Reino Unido**<sup>8</sup>: (Inglaterra y Gales 4/20): 68 casos reportados, 3 muertes. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*.

- **Argentina**<sup>15</sup>: **Registro Argentino de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), Cirugía Plástica y Reparadora (SACPER) y Patología (SAP)**: 14 casos (7/20).

Para estimar la incidencia con precisión se necesitaría conocer la cantidad de mujeres con implantes mamarios en la población a estudiar y para ser más precisos las que tengan implantes con superficie texturizada.

**Figura 1. Mapa mundial de incidencia por regiones. 2018. BIA-ALCL.**<sup>16</sup>



Datos conservadores de la International Society of Aesthetic Plastic Surgery al 2016 citaban cifras de más de 35 millones de mujeres en el mundo con implantes texturizados con un importante ascenso los últimos años.<sup>17</sup> La mayor prevalencia y tasa de operaciones cosméticas para aumento mamario se encuentran en USA con más de 550.000 procedimientos por año. Se calcula que aproximadamente el 1% de la población femenina adulta posee implantes mamarios y que existen 3 millones

de portadoras de implantes texturizados.<sup>18-19</sup> Datos de registros de ventas en Australia y Nueva Zelanda sugieren una prevalencia del 3.99%, y en los Países Bajos del 3,3 % en mujeres entre 20 y 70 años.<sup>20</sup>

Actualmente no es posible determinar el riesgo de desarrollar un LA-CG-AIM/ BIA-ALCL tras la colocación de un implante de forma exacta.<sup>17</sup>

Algunas estimaciones a lo largo de los años:

- "las tasas de incidencia varían constantemente desde el **1/1.000.000** inicial a las más altas de **1/2832** (Australia/Nueva Zelanda) de acuerdo a la población y el tipo de implante (superficies grado 4 y poliuretano mayor riesgo)". (Collet.D)<sup>17</sup>

- Doren<sup>19</sup> (2017) calcula 2,03 casos x millón x año. **1 cada 30.000** mujeres con implante texturizado por año (USA).

- American Society of Plastic Surgeons (2020)<sup>21</sup> reporta entre 1/2207 y 1/86.029 con implantes texturizados.

- De Jong et al<sup>3</sup>. Riesgo absoluto acumulativo en mujeres con implantes es de **1/35.000 a los 50 años, 1/12.000 a los 70 y 1 cada 7.000** hasta los 75 años.

- De Boer et al<sup>20</sup> (2018). El riesgo acumulativo en mujeres de 20 a 70 años sería de 29 x millón a los 50 años y 82 x millón a los 70. El número de mujeres con implantes necesario para causar un BIA-ALCL antes de los 75 años sería de 6920.
- MHRA8 (Ente regulador del Reino Unido): de acuerdo al número de casos y a los implantes vendidos (de todo tipo) calculan el riesgo en 1/20.000 pacientes portadoras de los mismos.

**Figura 2. Estimación del riesgo y su progresión a lo largo de los años.<sup>17</sup>**

Epidemiologic Progression: With an Increasingly Specific Focus on Type of Implant and Implant Characteristics the Risk Estimate Has Dramatically Increased.

Year	Study Type	Population	Risk Estimate	Reference
1997	Case report (1)	Textured saline implant	Association	Keech and Greech <sup>2</sup>
2008	Case control (5)	All implants	1-3/ million	De Jong et al. <sup>57</sup>
2011	Case series (34)	All implants	1/3 millon	U.S. Food and Drug Administration <sup>52</sup>
2014	Case series (71)	All implants	1/500.000	Ye et al. <sup>41</sup>
2018	Case control (43)	All implants*	1/35.000	De Boer et al. <sup>35</sup>
2016	Case series (100)	Textured implants	1/30.000	Doren et al. <sup>13</sup>
2017	Case series (55)	High surface area textured implants	1/4.000	Loch-Wilkinson et al. <sup>11</sup>
2018	Case series (81)	Grade 4 surface implants	1/3.000	Magnusson et al. <sup>34</sup>

\*It is important to note that the Netherlands is a near-95% textured implant marker, xxx?, the reported risk estimate for all implants is representative of the risk for textured implants.

En Argentina el Dr. M. Colombo (presidente SACPER) en la reunión de consenso de 2018<sup>22</sup> hacía un cálculo orientativo basado en la información aportada por las empresas sobre 100 pares de implantes colocados por día. Entre el 2008 al 2018, 365.000 implantes, 70% aproximadamente texturizadas. A esa fecha con 6 casos reportados mencionaba un “riesgo estimativo de **1/42.000** con poco rigor científico y solo a fines orientativos”. A mediados del 2020 y con 14 casos a la fecha (incluido el nuestro) la misma cuenta daría a grandes rasgos **1/22.812** para pacientes portadoras de implantes texturizados.

En cuanto a su **patogenia** no hay consenso. Varios mecanismos han sido propuestos.

**1. Estimulación de linfocitos T por inflamación crónica producida por la superficie del implante.** (Texturizadas: técnicas, tamaño de poros, grado /Materiales: Silicona- Poliuretano).

En los últimos años se ha confirmado que el BIA-ALCL se asocia a historial de exposición a implantes/expansores mamarios de superficie texturizada, (a mayor textura mayor riesgo)<sup>23</sup> no existiendo pacientes

registrados en los cuales solo se demuestre contacto con superficies lisas.<sup>24-25</sup> En esta línea en julio 2019 la FDA solicitó el retiro del mercado Norteamericano de una marca de implantes/expansores texturizados, Allergan Biocell, por considerar una fuerte asociación con la enfermedad (6 veces mayor a las otras marcas texturizadas comercializadas en USA, 481 del total de 573 casos y 12 de las 13 muertes reportadas en donde se informaba el fabricante, otras 20 de fabricante desconocido). También comunicaron que no había evidencia para recomendar la extracción profiláctica de los mismos.<sup>26</sup> La empresa decidió el retiro del producto a nivel mundial.

Un dato importante es que en Usa y Canadá aproximadamente el 88% de los implantes colocados son lisos mientras en Europa en forma global entre el 70-80% son texturizados.<sup>27-28</sup>

Lock-Wilkinson<sup>29</sup> analizando las distintas superficies de los implantes sobre 55 casos en Australia y Nueva Zelanda describe 85% asociado a implantes de alta densidad de texturización/rugosidad. Describiendo 10 veces más riesgo en las recubiertas con superficie de poliuretano (Silimed), y en las que son procesadas con pérdida salina (Biocell) 14 veces más que las sometidas a impresión (Silitex) (métodos de procesamiento de las superficies de los implantes). No hallando diferencias en su relleno salina vs silicona.

Magnusson<sup>30</sup> (2019) también en Australia/Nueva Zelanda en la misma línea no encuentra casos con implantes grado I asociando el 78,9% de los casos a implantes grado 3 y 4. Mayor grado significa mayor área de superficie texturizada por mm.<sup>2</sup>

## 2. Predisposición genética.

Se han hallado en el genoma de estas pacientes mutaciones y activaciones de señales de transcripción como la sobreexpresión de STAT 3 (64%) JAK1, JAK3, NMT3A, y TP53<sup>25</sup> (mutaciones de la vía de transcripción asociadas a relación inflamación-cáncer) que ya han demostrado su papel en otros tipos de linfomas.<sup>31</sup> Estas mutaciones podrían tener un rol en la progresión de precursores benignos a linfomas.<sup>32</sup>

Se han descrito diferencias en HLA, con mayor frecuencia de alelos HLA A 26 en esta población de pacientes afectadas lo cual generaría una susceptibilidad genética de origen germinal.<sup>33</sup> La marcada diferencias entre regiones y razas con ausencia casi completa en países asiáticos, africanos y población nativa americana podría estar relacionado con esto último. Escandinavia de la cual nadie duda de sus excelentes estadísticas y Brasil uno de los países con mayor pobla-

ción con implantes mamarios texturizados del mundo también sorprenden por incidencias muy bajas.<sup>34</sup>

### 3. Estimulación infecciosa /Contaminación/ Biofilm.

Se ha aislado en pacientes con BIA-ALCL una bacteria (*Ralstonia* spp.) que actuaría como patógena generando la estimulación antigénica para la proliferación de linfocitos T. Hu.<sup>35</sup> propone a mayor rugosidad de la superficie, mayor carga bacteriana, mayor riesgo.

Adams<sup>36</sup> propone un plan de 14 pasos para minimizar el riesgo de contaminación del implante durante su colocación minimizando así el riesgo de contractura/biofilm y de linfoma anaplásico.

Una combinación de estas teorías es hoy la más aceptada. Una proliferación de linfocitos T secundaria a la inflamación crónica producida por la repetida estimulación antigénica (similar a lo demostrado en otros linfomas) que sería mediada por una mayor carga bacteriana asociada a las superficies más texturizadas de los implantes y a una determinada susceptibilidad genética (producida por mutaciones que activarían al sistema SAT 3) lo cual provocaría la transformación de precursores benignos a neoplasia.

Su forma de **presentación clínica** es bien conocida. Paciente con aumento de tamaño repentino de una mama con tensión y dolor producto de un seroma tardío unilateral (más de un año de su colocación) el 75-80% aproximadamente<sup>37</sup>. El 20% debuta con una masa o nódulos adyacentes a la cápsula y el resto "adenopatías regionales, contracturas capsulares agresivas, dolor mamario, erupciones o Metástasis a distancia" representan el otro 5%.

El seroma tardío es de presentación infrecuente entre 0,05-0,1%, pero cuando se presenta el riesgo de BIA-ALCL es mayor al 10%, debiendo descartar otras causas como traumatismos e infecciones.<sup>38</sup>

La **edad promedio** de las pacientes (sobre 85 reportes de casos de la literatura) fue de 53,6 años.<sup>10</sup> En Argentina sobre 11 pacientes del registro (3 no hay datos de edad) la misma es de 48 años.<sup>15</sup> Siendo el **tiempo de exposición medio** reportado entre 7 y 11 años en la mayoría de los estudios.<sup>39</sup>

No existe gran diferencia en los reportes internacionales entre los motivos de la colocación, (60%) por razones estéticas y (40%) en contexto de reconstrucción.<sup>40</sup> En Argentina todos los casos fueron por

causa estética lo cual podría explicar la menor edad promedio de las pacientes.

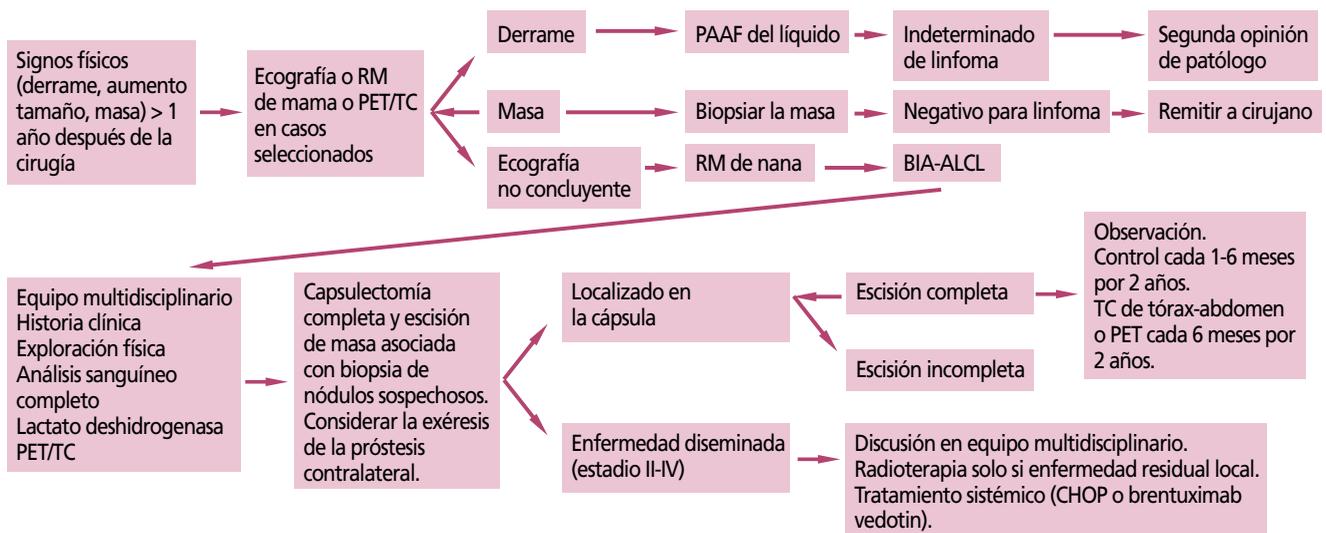
La **historia natural** no es aún comprendida en su totalidad. En general su comportamiento es indolente y su crecimiento lento pero el retraso diagnóstico y o terapéutico se ha encontrado como un factor importante en la progresión a estadios avanzados. Sin embargo, existe el interrogante sobre si en los casos fatales esto se debe a los retrasos mencionados o a las características inherentes a la enfermedad desde un principio.<sup>41</sup>

En cuanto al **algoritmo diagnóstico** no hay muchas dudas.

### Figura 3. Algoritmo diagnóstico y Terapéutico para BIA-ALCL.<sup>42</sup>

Algoritmo propuesto y adaptado de Leberfinger para el diagnóstico y el tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. BIA-ALCL: breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma; CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina, prednisona; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

#### D. Martínez-Ramos, et al.: Linfoma anaplásico de células grandes



**Estudios de Imágenes:** La ecografía es el método más sensible y adecuado para medir y realizar punción del derrame intracapsular. Eventual Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y o Pet-Tc para estadiar la enfermedad.

### Patología.<sup>43</sup>

El examen morfológico debe ser integrado con el estudio inmunohistoquímico (IHQ), incluyendo el estudio del líquido del seroma y de la pieza operatoria.

Las células neoplásicas al microscopio se ven grandes y pleomórficas con núcleos irregulares, prominentes y voluminosos nucléolos con moderado citoplasma anfófilo o eosinófilo; remedando a las células de Reed Sternberg o de Hodking. Habitualmente el tumor se acompaña de extensas áreas de necrosis tumoral.

El estudio IHQ debe incluir un amplio panel para marcadores de linfocitos T, preferentemente CD4, CD43, CD2, CD3 y CD5 en orden de positividad decreciente. Siendo el 100% positivos para CD30 y negativo para marcadores de linfocitos B y ALK.

Desde el punto de vista molecular hay reordenamiento monoclonal del receptor TR y mutaciones JAK 1 y STAT 3.

En la evaluación patológica la positividad de CD30 junto con la presencia de células grandes anaplásicas en la citología, ALK -, y un clon de células en la citometría de flujo son patognomónicos del diagnóstico de esta enfermedad.

La Reunión Internacional de Consenso<sup>44</sup> recomendó con un 100% de acuerdo que todos los seromas tardíos deben ser evaluados con Citología, IHQ y citometría de flujo.

***Es esencial que el médico tratante envíe los detalles clínicos y la sospecha de LACG-AIM.***

**Estadificación:** Si bien al principio se usó la clasificación de Ann Harbor<sup>45</sup> propia de los linfomas ya hace tiempo se evidenció una mejor correlación con el sistema TNM modificado por el MD Anderson para tumores sólidos<sup>38</sup>. Para ello al examen clínico y estudios de imágenes ya mencionados debe agregarse el Pet-Tc.

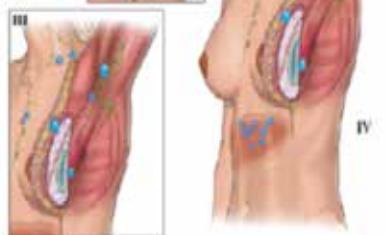
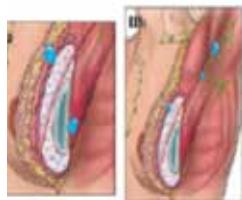
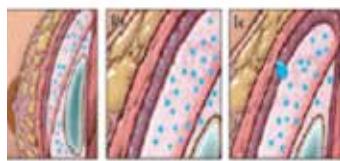
### **Tratamiento**

Una vez estadificado cerca del 85% de las pacientes se encuentran en estadios tempranos requiriendo solamente tratamiento quirúrgico (único linfoma que se cura solo con cirugía).

La exéresis completa de las cápsulas bilaterales es el gold standard en estadios tempranos (EI y IIa), desde que Clemens demostrara una diferencia pronóstica significativa tanto en intervalo libre de enfermedad como sobrevida global entre las pacientes a las cuales se les extraía la cápsula en su totalidad y las que no.<sup>37</sup>

Queda a criterio del cirujano actuante la remoción del implante no afectado, ya que en un 4,6% de los casos puede estar también comprometida la mama contralateral.<sup>38</sup>

Figura 4. Estadios del BIA-ALCL. Fuente: Clemens MW, Medeiros, Butler.<sup>37</sup>



Clinical and pathologic staging of BIA-ALCL follows the M.D. Anderson Solid Tumor Staging System modeled after the American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis stages. (Reprinted with permission from Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma J Clin Oncol. 2016;35:160-168).

STAGING				
Tumor Size	T1	T2	T3	T4
T	Confined to effusion	Early capsule invasion	Mass aggregate confined to capsule	Tumor locally invasive out of capsule
Lymph Nodes	N0	N1	N2	
N	No lymph node involvement	One regional lymph node	Multiple regional lymph node	
Metastasis	M0	M1		
M	No distant spread	Other organs/distant sites		

STAGES		
Stage IA: T1N0M0	Stage IIA: T4N0M0	Stage III: TanyN2M0, T4N1M0
Stage IB: T2N0M0	Stage IIB: T1-3N1M0	Stage IV: TanyNanyM1
Stage IC: T3N0M0		

Figura 5. Porcentajes de pacientes en distintos estadios del LACG-AIM/ BIA-ALCL. Claves para el diagnóstico, estadificación y tratamiento. Marta Zerga.<sup>22</sup>

Estadio	Descripción	Frecuencia
IA	T1, N0, M0	35,6%
IB	T2, N0, M0	11,5%
IC	T3, N0, M0	13,8%
IIA	T4, N0, M0	25,3%
IIB	T1-3, N1, M0	4,6%
III	T4, N1-2, M0	9,2%
IV	Cualquier estadio con M1	0%

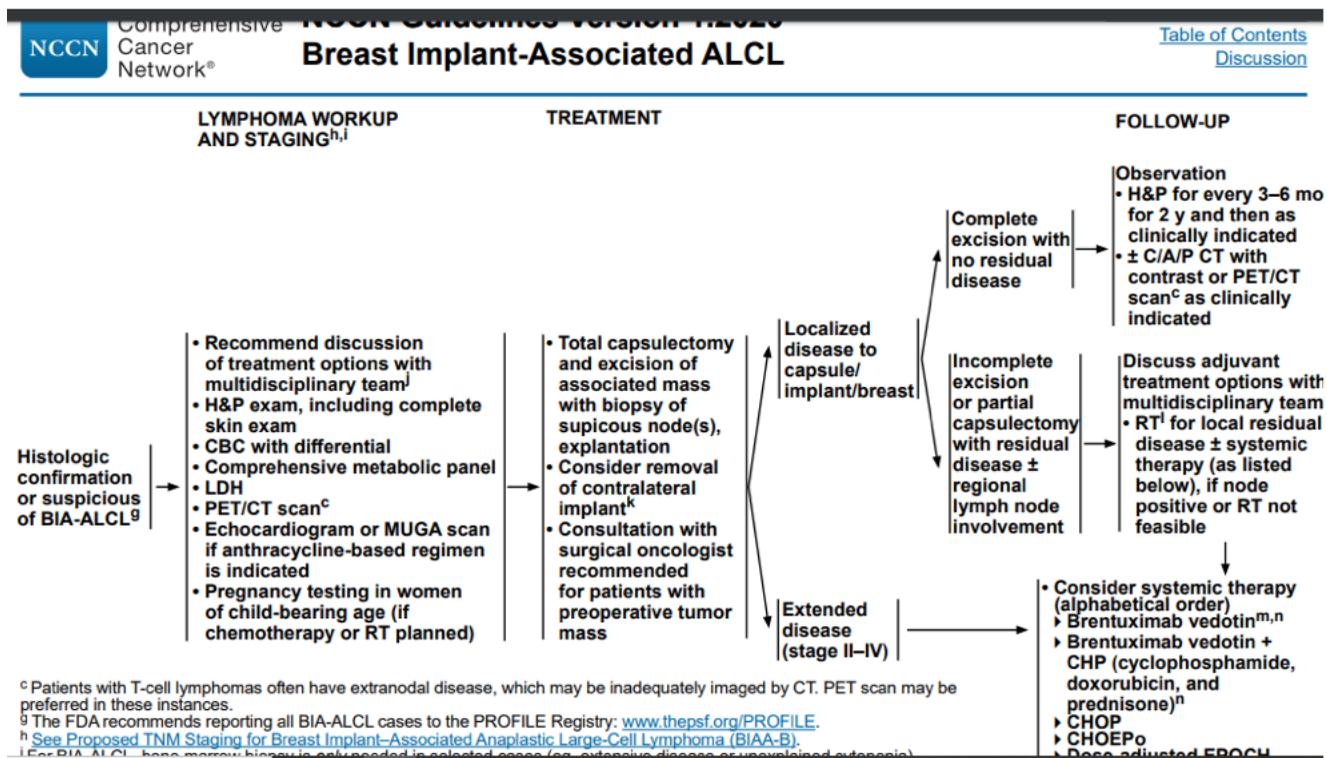
Clement M et al. JCO 2018.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>46</sup> y National Institute for Health and Care Experience (NICE) –en Inglaterra<sup>47</sup> consideran tratamiento suficiente la escisión completa en Estadio I.

En estadios más avanzados el tratamiento quirúrgico consiste en la exéresis de la prótesis y capsulectomía junto con resección de masas asociadas y adenopatías axilares sospechosas.

Para estadios IIB a IV tanto la radioterapia como los esquemas quimioterápicos tradicionales para Linfomas No Hodgking como el CHOPP y el Brentuximab tienen su rol.<sup>46</sup>

La radioterapia estaría reservada para los casos en los que se constata enfermedad local residual, márgenes comprometidos o enfermedad no resecable con invasión de la pared torácica.<sup>46</sup>

Figura 6. Guías del NCCN para tratamiento del BIA-ALCL actualizadas octubre 2020.<sup>46</sup>Figura 7. Sobrevida global de acuerdo al estadio. Fuente: Claves para el diagnóstico, estadificación y tratamiento. Marta Zerga<sup>22</sup>

Parámetro	Resultado
SG a 3 años	94%
SG a 5 años	91%
SLE a 5 años	49%
Resección quirúrgica	Mayor SLE y SG que otros tratamientos
Estadio I	Mayor SLE que estadios más avanzados

La sobrevida en etapas tempranas es excelente. En seguimientos de hasta 20 años se mencionan tasas de recurrencia del 6 al 11% con resecciones completas, sobrevidas del 94 y 91% a los 3 y 5 años y supervivencias medias globales 12-13 años.<sup>17-37-48</sup>

**Tasa de mortalidad general** aproximadamente 5%, de los 733 casos comunicados a la FDA, 36 fallecieron como consecuencia de su enfermedad.

En cuanto al **seguimiento**, según las recomendaciones de la NCCN, si la exéresis del tumor ha sido completa y no hay enfermedad residual debería hacerse cada 3-6 meses mediante anamnesis y exploración física durante al menos 2 años. En estos 2 años debería añadirse una TC torácica, abdominal y pélvica con contraste, o un PET-TC, cada 6 meses. Transcurridos los 2 años, el seguimiento dependerá de las manifestaciones clínicas de la paciente.<sup>46</sup>

Todavía no está claro de qué forma reconstruir a las pacientes en las cuales se extrajeron los implantes por esta enfermedad ni en cuanto a los tiempos ni las opciones. Existen publicaciones al respecto en las cuales se utilizaron tejidos autólogos, mastopexias, implantes lisos

y lipotransferencias con buen resultado, solo realizándose en forma inmediata en estadios Ia-c.<sup>49</sup>

Por último la literatura publicada coincide en la importancia de realizar un prolijo consentimiento informado pre-quirúrgico en las pacientes candidatas a colocación de implantes. Los objetivos del mismo son tres:

- 1) Informar a las pacientes de la existencia de esta rara enfermedad.
- 2) Informar la forma de presentación habitual para poder realizar un diagnóstico precoz.
- 3) Informar de las opciones de tratamiento existentes en caso de que se presente.<sup>49-50</sup>

### CASO CLINICO

Mujer de 38 años con antecedentes de mastoplastia de aumento con implantes retroglándulares 2008 (11 años) que consulta en mayo de 2019 por aumento súbito del volumen mamario derecho y tensión de 15 días de evolución.

**Examen físico:** aumento de volumen mamario derecho simétrico y de contornos regulares, aproximadamente un 30% mayor con respecto al izquierdo, con tensión y dolor leve. No se evidencian adenopatías ni lesiones cutáneas o masas palpables.

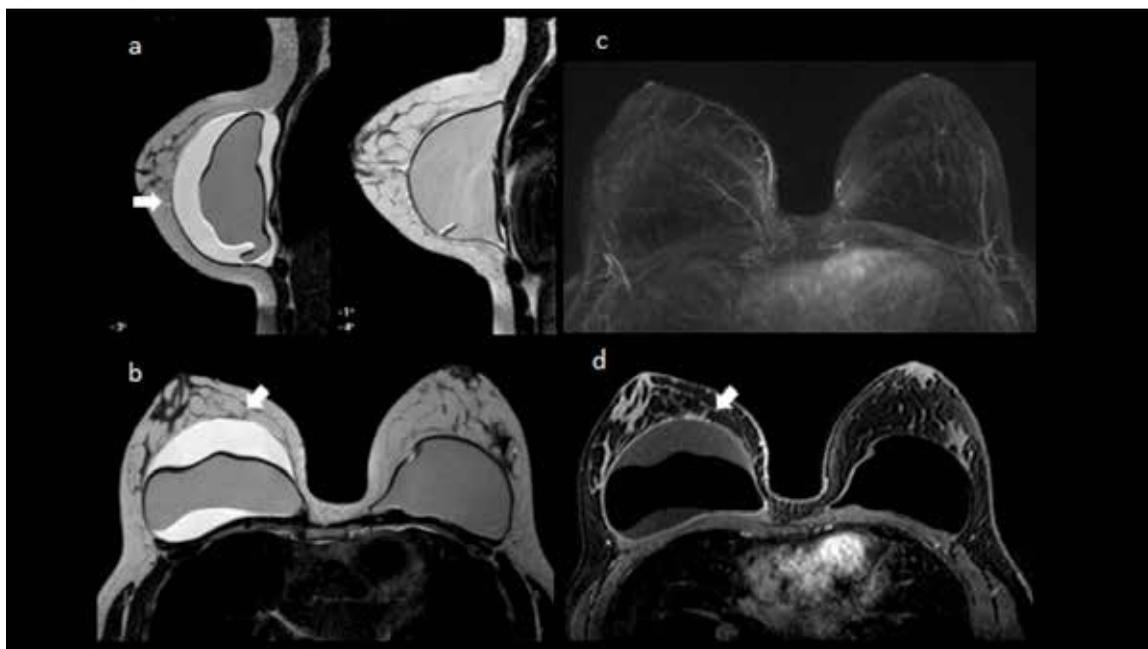
**Ecografía mamaria:** 5/19: implantes indemnes, moderada cantidad de líquido peri-protésico derecho.

Figura 8. Imágenes ecográficas. Caso clínico.

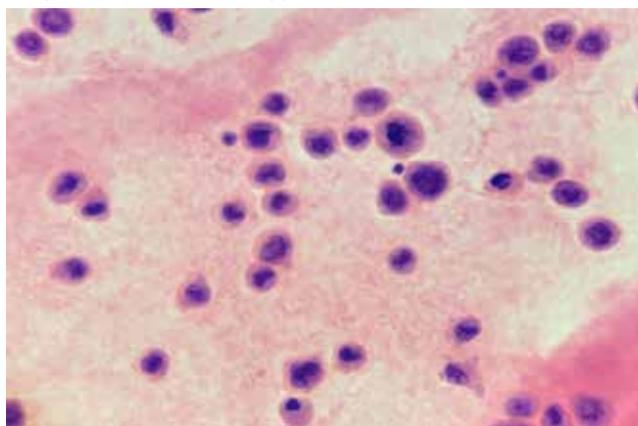


**Resonancia Nuclear Magnética (RNM): 5/19** a. Secuencia T2 sagital, b. Secuencia T2 axial, c. MIP 3D con contraste endovenoso y d. Secuencia dinámica T1 GRE con contraste y Supresión Grasa. Implantes bilaterales retroglandulares sin signos de rotura intra o extracapsular. Seroma peri-protésico en relación al implante derecho sin evidencia de imágenes con realce (flechas blancas). BI-RADS 2.

**Figura 9. Imágenes RNM. Caso Clínico.**



**Figura 10. Fotografía de la citología de la 3era punción donde se observan células atípicas, pleomórficas, grandes, algunas en mitosis compatibles con BAIC. Dr. Zoppi, J.**



Se solicita punción bajo ecografía para descartar linfoma anaplásico.

Paciente regresa a los 5 meses con resultado de la 3era punción realizada por su cirujano plástico.

- 1era punción 6/19. (180ml) Citología sospechosa para células neoplásicas (escasas células grandes de núcleos irregulares)/ Citometría de flujo negativa.
- 2da punción 8/19 (200ml). Solo bacteriológico.-Negativo.
- 3era punción. 10/19 (360ml) Citología: células neoplásicas compatibles con linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante.

Figura 11. Fotos paciente Pre-quirúrgicas.



Figura 12. Imágenes mamográficas. Caso Clínico.

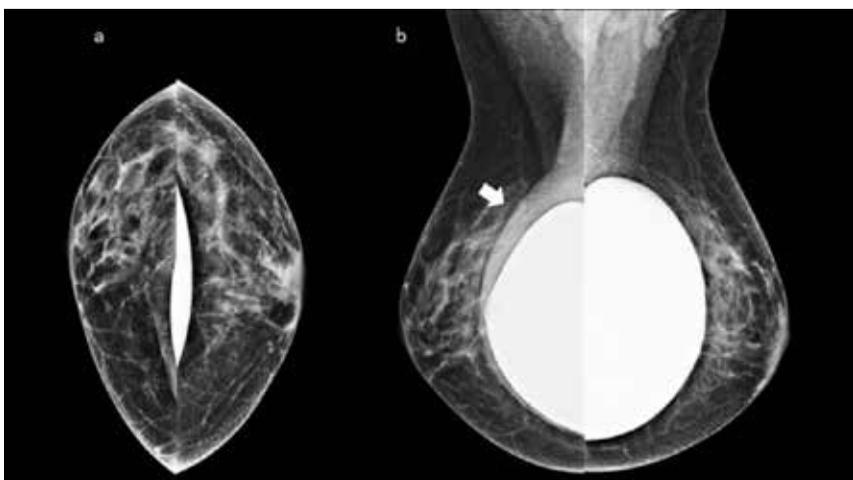
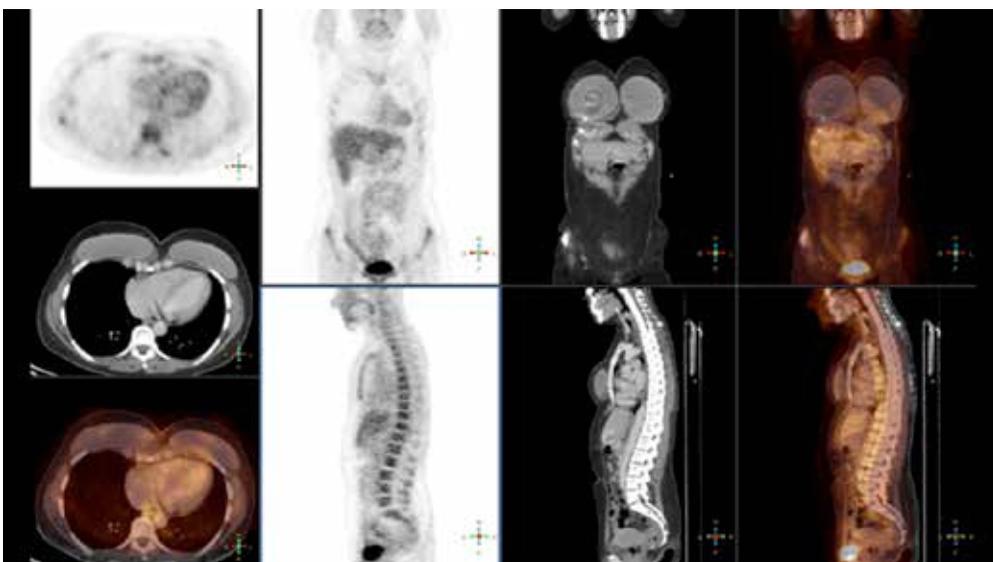


Figura 13. Pet-CT. Caso clínico. Pre quirúrgico.



**Examen Físico:** (10/19) sin datos relevantes. Examen mamario, axilar, huecos supraclaviculares y demás regiones ganglionares negativas. No asimetría por evacuación previa.

**Mamografía digital bilateral 10/19.** a. Proyección cráneo-caudal con técnica de Eklund, b. Proyección oblicua medio-lateral. Aumento de densidad adyacente al implante derecho (seroma) (flecha blanca). BI-RADS 0.

Evaluación multidisciplinaria junto a hematología (Dr. Paoletti, M.) y Cirugía Plástica de la institución (Dr. Escudero, E.).

**F-18 FDG PET-CT 10/19.** No se identifican lesiones hipermetabólicas en relación al implante derecho. No se evidencian adenopatías.

**Diagnóstico:** Linfoma Anaplásico de células grandes asociado a implante mamario. Estadio I.

**Tratamiento:** Capsulectomía total bilateral con retiro de implantes.

**Figura 14. Fotos de cirugía. Caso clínico.**



**Cirugía (25/11/19).**

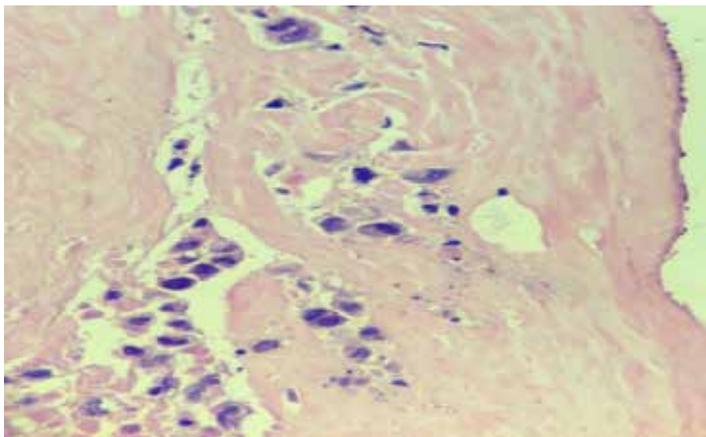
Se realiza capsulectomía total bilateral sin evidenciarse patología macroscópica por fuera de ellas. En la superficie interna de la derecha se observan áreas amarillas sobreelevadas de superficie plana.

Marca y modelo de Implante: Nagotex GFX. Texturizado/silicona NAGOR.

Se toman muestras para Bacteriología (especialmente buscando *Ralstonia*) y citometría de flujo.

- Cultivo: *St. epidermidis* meticilino resistente.

**Figura 15. Foto Anatomía Patológica. Cirugía Caso clínico. Invasión 1/3 interno de la cápsula.**



En la superficie interna de la cápsula derecha en las zonas de color amarillo planas y elevadas presencia de células neoplásicas grandes de núcleos lobulados con nucléolos prominentes, algunas necróticas. Estas se localizan en el tercio interno de la cápsula sin compromiso más allá.

- Patología: Linfoma Anaplásico T CD30+/, ALK(-) que compromete el 1/3 interno de la cápsula sin extensión extracapsular y con bordes de sección libres. Cambios secundarios a la prótesis. T2. Estadio Ib.

Figura 16. Tinción de IHQ para CD43.

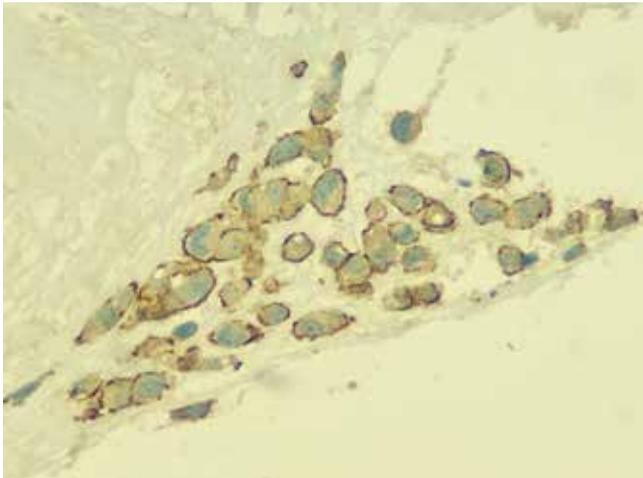
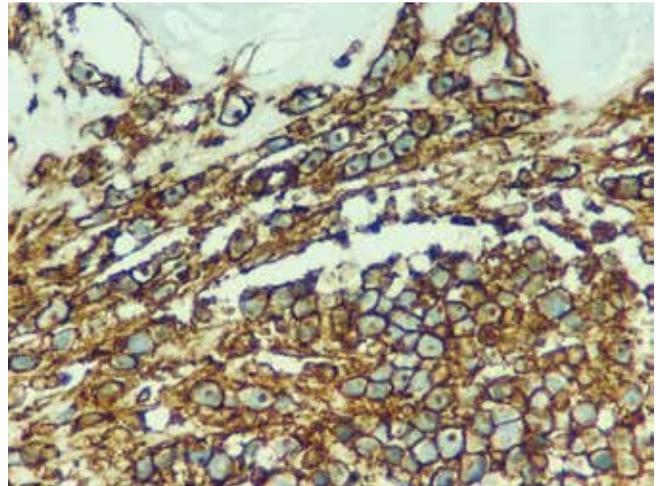


Figura 17. Tinción de IHQ CD30.

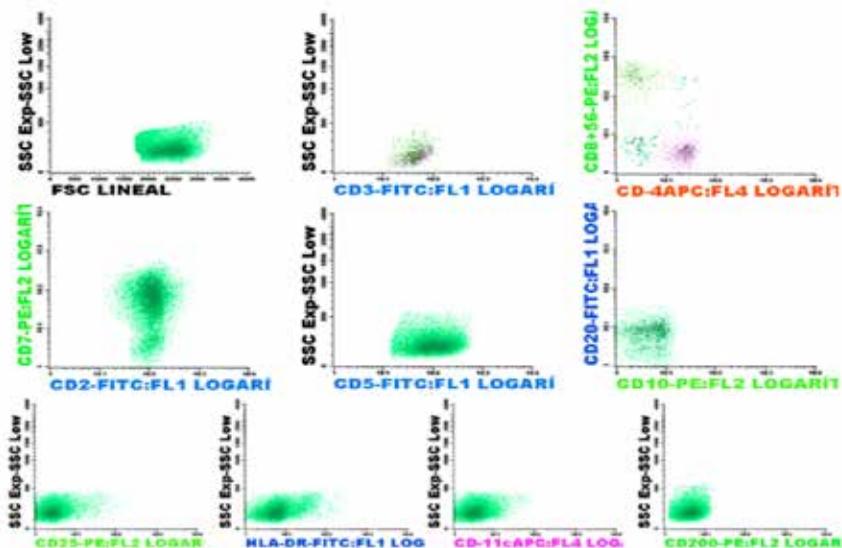


### Citometría de flujo.

Se observa un 78% de células linfoides, un 71% corresponden a linfocitos T con relación 4/8 de 1,64 (valor normal en tejidos: 1). No se observa aumento en el número de células T doble positivas (CD4+/CD8+) ni doble negativas (CD4-/CD8-). Las poblaciones T no evidencian patrón fenotípico atípico, conservan expresión de marcadores pan-T (CD2, CD5, CD7, CD3), no presentan diferencias en la intensidad de expresión de estos antígenos ni de CD45 entre células CD4+ y CD8+ y no expresan CD56, HLA-DR, CD11c, CD25 ni CD200.

*“Aumento de células T, con relación 4/8 conservada sin confirmación de clonalidad mediante esta metodología”.*

Figura 18. Citometría de flujo. Caso clínico.



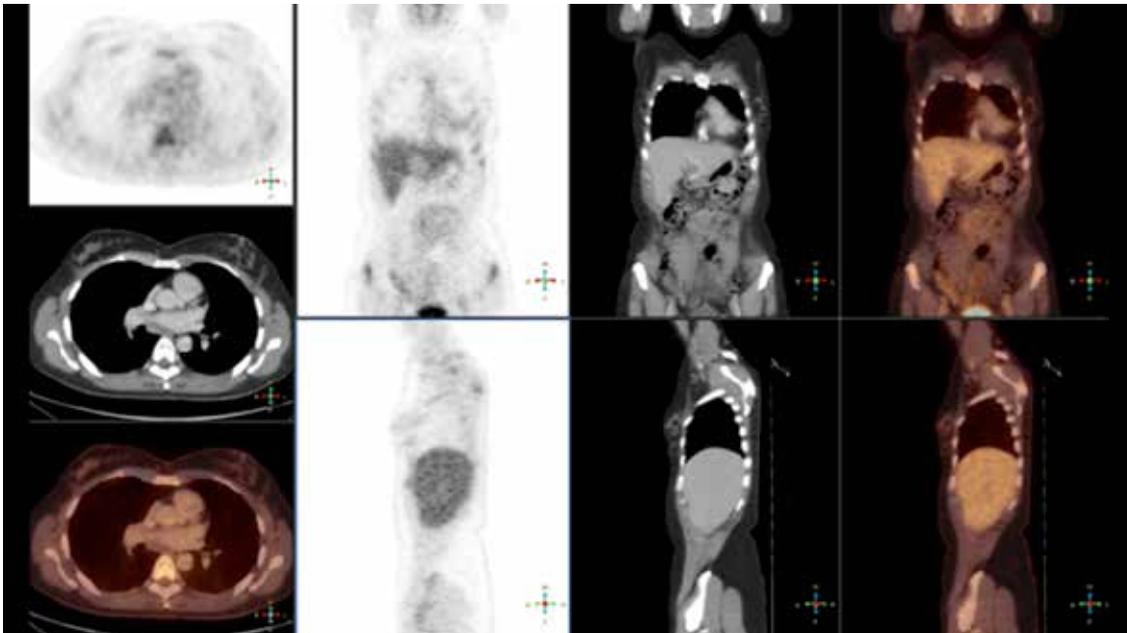
Actualmente 6 meses de evolución sin evidencia de enfermedad clínica ni por imágenes.

**Figura 17. Fotos caso Clínico. 6 meses post operatorio.**



**F-18 FDG PET-CT (3/20) 4 meses post operatorio.** No se identifican lesiones hipermetabólicas. No se evidencian adenopatías.

**Figura 18. Pet Tc. Caso Clínico. 4 meses post operatorio.**



## CONCLUSIÓN

Nuestra paciente presenta las características típicas descritas en los reportes de casos publicados (edad, tiempo de exposición, tipo de implante, presentación clínica, estadio inicial) y se han cumplimentado todos los pasos diagnósticos y terapéuticos recomendados por las guías a la fecha.

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios aún es una enfermedad infrecuente, pero el número de casos se ha incrementado notablemente en los últimos años. La verdadera incidencia permanece desconocida aunque observando la tendencia impresiona que irá aumentando a medida que haya más pacientes con implantes texturados, con mayor tiempo de exposición y mejores registros.

Está claro que los casos no aparecerán a menos que los vayamos a buscar y para ello es imprescindible difundir el conocimiento de esta enfermedad y mejorar las formas de registro intersociedades y nacionales para luego unificarlas en registros internacionales que nos permitan sacar mejores conclusiones para todos.

Es muy importante que el cirujano plástico y el especialista en mama lo conozcan, ya que un diagnóstico y un tratamiento precoz pueden suponer la curación de la paciente solo con cirugía.

Sin embargo aún quedan por delante varios interrogantes y desafíos.

- ¿Cuál es el verdadero factor o factores etiológico?
- ¿Papel de las terapias antibióticas o genéticas dirigidas?
- ¿Mayor tiempo de exposición a los implantes, mayor riesgo?
- ¿Existe la regresión espontánea?

Se necesitan más estudios y mayor tiempo de seguimiento para poder empezar a responder varios de ellos.

## REFERENCIAS

1. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 554-555. ◀◀
2. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, et al. THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Clinical Trials & Observations. Blood* (2016) –May 19.127 (20): 2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>. ◀◀◀
3. De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*.2008; 300:2030–2035. ◀◀
4. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. US FDA. <http://archive.wayback-it.org/7993/20171115053750/> <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>. Published 2011. Accessed May 27, 2019. ◀
5. Food and Drug Administration: Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. ◀◀
6. Vaysse Ch, Laurent C, Ysebaert L, et al. France: The First Country to Ban a Type of Breast Implant Linked to Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019, 39(8);352–353. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz142>. Published: 01 June 2019. ◀
7. <https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma>. BIA-ALCL: Information for health professionals. 17 October 2019. ◀◀
8. <https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl>. Guidance Breast implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL).Information for clinicians and patients. Published 26 July 2017.Last updated 26 May 2020 — see all updates. From:Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. ◀◀
9. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_007.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_007.pdf). Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks SCHEER SCIENTIFIC ADVICE ON The state of scientific knowledge regarding a possible connection between breast implants and anaplastic large cell lymphoma. The SCHEER adopted this final Scientific Advice by written procedure on 19 October 2017 ◀
10. Ebner PJ, Liu A, Gould DJ, et al. Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma, a in systematic review and depth evaluation of the current understanding. *J Surg Oncol*. 2019;120(4):573-577. doi: 10.1002/jso.25626. Epub 2019 Aug 1 ◀◀
11. Miranda, R. N., Medeiros, L. J., Keech, J. A., Brody, G. S., de Jong, D., Clemens, M. W. Pioneers of Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2019.143, 75–145. doi:10.1097/prs.0000000000005564 ◀
12. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, et al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFLE): Initial Report of Findings, 2012–2018. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):65S-73S. doi:10.1097/PRS.0000000000005571. ◀
13. Ruffenach L, Bruant-Rodier C, Goldammer F, Ramelli E, Bodin F, Dissaux C. Trente-six cas français de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires. Que savons-nous sur leur histoire prothétique ? [Thirty-six (36) French cases of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): What do we know about their prosthetic histories, and what conclusions may be drawn?]. *Ann. Chir. Plast. Esthet*. 2019; 64(4):285-292. doi:10.1016/j.anplas.2019.05.002. ◀
14. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productosanitarios/seguridad-3/informacion-sobre-el-linfoma-anaplasico-de-celulas-grandes-asociado-a-implantes-de-mama/Agencia\\_Espanola\\_de\\_Medicamentos\\_y\\_Productos\\_Sanitarios\\_AEMPS](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productosanitarios/seguridad-3/informacion-sobre-el-linfoma-anaplasico-de-celulas-grandes-asociado-a-implantes-de-mama/Agencia_Espanola_de_Medicamentos_y_Productos_Sanitarios_AEMPS). Fecha de publicación: 4 de abril de 2019. ◀
15. Datos aportados por Dr Tannuri,K (a cargo del registro de la Sociedad de Hematología) y el Dr Colombo,M (presidente de la Sociedad Argentina Cirugía Plástica y Reparadora ). Julio 2020. Tabla del Registro de casos BIA-ALCL en Argentina. ◀◀
16. –Global BIA-ALCL Network. <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/16328/aumenta-la-incidencia-del-linfoma-asociado-a-los-implantes-de-mama.html>. ◀
17. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast

- Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):30S-40S. doi:10.1097/PRS.0000000000005567. ◀◀◀
18. U.S. Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. Secondary anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm>. Accessed September 4, 2018. ◀
19. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139:1042–1050. ◀
20. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol.* 2018; 4:335–341. ◀◀
21. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>. *American Society Of Plastic Surgeons.* 2020. ◀
22. Colombo M, Narbaitz M, Zerga M. Reunión Conjunta: Sociedad Argentina de Mastología (SAM) - Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER) Linfoma Anaplásico de Células Grandes y su relación con los implantes mamarios (BIA-ALCL). Situación actual. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 37(136):3-48. ◀◀
23. Jones JL, Hanby AM, Wells C, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): an overview of presentation and pathogenesis and guidelines for pathological diagnosis and management. *Histopathology.* 2019;75(6):787-796. doi:10.1111/his.13932. ◀
24. Clemens.M.W Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM): capeando los desafíos de un clima rápidamente cambiante. EDITORIAL. *Cir. Plást. iberolatinoam.* 2019; 45 ( 3) 215-218. ◀
25. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus implant guidelines on the diagnosis and treatment of breast (BIA-associated anaplastic large cell lymphoma ALCL). *Aesthetic Surg.* 2019; 39(S1)13-15. ◀
26. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/allergan-recalls-natrelle-biocell-textured-breast-implants-due-risk-bia-alcl-cancer>. ◀
27. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:695–705. ◀
28. Canady J, Mentor Corporation, personal communication cited by Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:695–705 ◀
29. Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight RJW et al. Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand – high surface area textured implants are associated with increased risk. *Past Reconstr Surg.* 2017; 140(4)645-654. ◀
30. Magnusson M, Beath KJ, Locke M, et al. The epidemiology of breast implant associated large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019. doi: 10.1097/PRS.0000000000005500 ◀
31. Letourneau A, Maerevoet M, Milowich D, et al: Dual JAK1 and STAT3 mutations in a breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Virchows Arch.* 2018; 473:505-511. ◀
32. Kadin ME, Epstein AL, Adams W Jr., et al. Evidence that some breast implant associated anaplastic large cell lymphomas arise in the context of allergic inflammation. *Blood.* 2017;130(1):4030. ◀
33. Tevis SE, Hunt KK, Miranda RN, Lange C, Butler CE, Clemens MW. Differences in human leukocyte antigen expression between breast implant-associated ALCL patients and the general population. *Aesthetic Surgery Journal.* 2019;39(10):1065-1070 ◀
34. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz021>. ◀
35. McLaughlin JK, Lipworth L, Fryzek JP, et al. Long-term cancer risk among Swedish women with cosmetic breast implants: an update of a nationwide study. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:557–560. ◀
36. Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial biofilm Infection Large detected in breast implant-associated anaplastic –large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6) 1659-1669. ◀
37. Adams WP, Jr, Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macro-textured breast implants with defined steps to minimize bacterial contamination around the device: experience in 42,000 implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140:427–431. ◀◀◀
38. Clemens, M. W., Medeiros, L. J., Butler, C. E., Hunt, K. K., Horwitz, S., Miranda, R. N. (2016). Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant–Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(2):160-168. doi:10.1200/jco.2015.63.3412. ◀◀

39. Clemens MW and Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant- Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal* 2017; 37 (3): 285-289 ◀
40. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2015;135: 713–720. ◀
41. García A, Uriburu JL, Cuadrado M, Candás G, Isetta J, Cogorno L y cols. Linfoma anaplásico de células grandes (LACG-AI) asociado a implante mamario. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Argentina de Mastología* 2017;36(132):9-18 ◀
42. Alexander W, Anthony S. Secondary cutaneous involvement by breast implant-associated, ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL)—report of a case with fatal outcome. *Am J Dermatopathol.* 2011;33 (4):423. ◀
43. Martínez-Ramos D, Simón-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martí R, Laguna-Sastre M. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants. Importance for the surgeon [Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Importancia para el cirujano]. *Cir Cir.* 2018;86(5):459-464. doi:10.24875/CIRU.18000314. ◀
44. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, et al. Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1102-1111. doi:10.1200/JCO.19.02778. ◀
45. Nava MB, Adams WP Jr, Botti G et al. MBN 2016 Aesthetic Breast Meeting BIA-ALCL Consensus Conference Report. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 141; 40–48. ◀
46. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059-3068. ◀◀
47. NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Implant Associated ALCL. 2020. ◀
48. www.Nice.org.UK. ◀
49. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol.* 2014;32(2):114-120. doi:10.1200/JCO.2013.52.7911. ◀
50. Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, et al. Breast Reconstruction Following Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):51S-58S. doi:10.1097/PRS.0000000000005569. ◀
51. Marra, A., Viale, G., Pileri, S. A., Pravettoni, G., Viale, G. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review *Cancer Treatment Review.* 2020; 84.101963 doi:10.1016/j.ctrv.2020.101963. ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dr. Begue. Es interesante traer estos casos porque a pesar de que esta patología está descrita hace tiempo, las publicaciones más frecuentes son las más recientes, de los últimos dos o tres años. La incidencia es un tema, aunque algunos dicen que va en aumento permanente, tal vez haya más publicaciones y hay tasas de incidencia tan disímiles como 1/85.000 o por ahí en los EE.UU. y en lugares como Nueva Zelan-

da hay alguien que los encuentra y los publica como en 1/2.800. Fíjense que variabilidad entre la incidencia y vaya uno a saber por qué. Lo importante es estar atento a que esta patología puede ocurrir. Recuerdo tantas veces hace muchos años que ante un seroma nosotros lo evacuábamos y lo tirábamos y lo repetíamos o lo drenábamos en quirófano y se tiraba. Muchos casos tal vez no tenían una evolución, por eso algunos se hacen la

pregunta si esta patología puede regresar espontáneamente, es una de las dudas. La cuestión es que hay que estar atento y saber pesquisarlo, porque si no, se nos va a pasar. Tal vez por eso y a mí me llamaba la atención esas tres punciones que recibió esta paciente en el lapso de tres meses o más, en junio, en agosto y en octubre. Cuatro meses y la primera incluso hablaba de células sospechosas y no se avanzó en eso. Me imagino que puede ser una falta de la metodología. Primero pensar bien en esto y segundo estar en contacto con el servicio de patología o citología para decirles que se va a hacer esta punción/evacuación y se les va a mandar el fresco, el material y lo van a recibir inmediatamente para poder hacer el estudio. Es algo que los mismos patólogos y citólogos recomiendan, por ejemplo: "no lo hagas el viernes que me queda el fin de semana ahí y se echa a perder el material". Tal vez algo de eso pueda haber ocurrido, la segunda punción a los dos meses se hizo solo bacteriológico, no se hizo el citológico y recién en la tercera, cuatro meses después, si entendí bien, llegaron al diagnóstico. ¿Es así Dr. Begue?

**Dr. Begue:** Sí, por eso me parece muy interesante la presentación para poder corregir algunas cosas que en este caso estamos viendo. Cada dos meses se le hizo una punción a la paciente y se la evacuó, por lo tanto clínicamente ella refería que volvía a tener una recaída de su seroma. El patólogo, que comparte el caso con nosotros, nos explicó que en la primera punción, él tenía muy pocas células, por lo tanto no se animó a hacer un diagnóstico, pero yo creo que al enviarlo a citometría y ser esta negativa, quizás se quedaron con ese dato. Lo que él sugería después, en forma retrospectiva, que piensa que hubo un error, es que el plástico, que es de la misma institución que el patólogo, debería haber hecho otra punción para que ya teniendo la primera sospecha, seguir buscando esta patología y en ese caso sí poder agregarle la inmunohistoquí-

mica que no se había podido hacer en la primera citología también, por la escasez del material, pero bueno eso es un poco lo que nos comentaba el patólogo y lo que uno podría aprender de este caso también. Que hay que seguir insistiendo por más que si la paciente sigue presentando el seroma, sobre todo hablar con el patólogo para que busque, que es lo que nos remarcan ellos, que nosotros les mandemos la sospecha, para que ellos busquen detenidamente células que sean compatibles con esto.

**Dr. Uriburu:** Tal cual, hay que hacer un trabajo en equipo, con el patólogo, con el imagenólogo, que puede hacer la punción guiada a través de la ecografía, que es fundamental. Está descrito que esta patología está asociada más que nada a implantes texturizados aunque no se descarta que pueda estar asociada a los lisos.

**Dr. Fuleston:** ¿Tenía la paciente antecedentes de implantes? ¿Eran texturizados?

**Dr. Begue:** Sí, perdón que no lo puse en la presentación. Tenía unos implantes de la marca Nagor texturizados. Así que correspondía a lo descrito en la literatura y esta paciente fue ingresada al Registro Argentino, nos contactamos con el Dr. Tannuri que lleva el Registro de la Sociedad Argentina de Hematología y de la Sociedad de Cirugía Plástica y Patología y este es el número 14, el último ingresado. Están registrados 14 en el país, sé que ustedes en el Hospital Británico ingresaron una paciente más joven que esta, así que esta sería la segunda más joven, esta paciente tenía 38 años y la de ustedes si mal no recuerdo tenía 33 años.

**Dr. Uriburu:** Correcto, es poca la casuística en el país así que está muy bien describirla cuando aparece y denunciarla al Registro como ocurre en otros países. Muchas gracias Dr. por la presentación de un caso tan interesante.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Rol del receptor de progesterona como factor pronóstico de recidiva en cáncer de mama.

*Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernandez, Dra. Bibiana Naso, Dr. Alejandro Di Sibio, Dra. Ivana Carluccio, Dra. Soledad Bermudez, Dra. Cristina Prychodsko, Dr. Gustavo Hauszpiigel, Dra. Clelia Vico.*

## RESUMEN

### Introducción

Las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos mantienen una tasa de recurrencia significativa durante el seguimiento prolongado. La predicción del patrón de recurrencia puede ayudar en el desarrollo de estrategias específicas de vigilancia y tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

### Material y método

Estudio analítico observacional, de cohorte retrospectivo en el cual se analizaron los datos de 203 pacientes del Hospital JM Penna en el periodo comprendido entre enero 2005 y enero 2015.

### Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la asociación que existe entre los receptores de Progesterona (RP) negativos (0%) con probabilidad de recaída local y a distancia luego del tratamiento del cáncer de mama.

Patología Mamaria y Oncología Hospital José María Penna.

Correo electrónico:  
lucila.hansen@hotmail.com

## Resultados

Las pacientes con RP negativo mostraron mayor edad que las pacientes con RP positivo ( $61,24 \pm 12,4$  años vs.  $57 \pm 13,7$ ;  $p=0,0480$ ), menor porcentaje de pacientes premenopáusicas ( $17,54\%$  vs.  $35,62\%$ ;  $p=0,012$ ); y también una mayor tendencia de compromiso ganglionar axilar ( $36,9\%$  vs.  $26,5\%$ ;  $p=0,098$ ). En el análisis multivariado no se observó que el estatus negativo en los RP sea un factor de riesgo independiente para recidiva local (OR=1,28; IC95%=0.44 - 3,68), recidiva a distancia (OR=1,33; IC95%=0.55 - 3.21), o un factor que condicione en forma independiente menor SLE (OR= 1,18, IC95%= 0.52- 2.64).

## Conclusiones

En esta población no se logró demostrar asociación significativa independiente de otros factores entre el estatus negativo de los RP y la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes operadas de cáncer de mama. El análisis de los resultados nos demuestra la necesidad de realizar nuevos estudios, con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para dilucidar el real papel del RP.

## Palabras Clave

Cáncer de mama. Receptor de progesterona. Factor de riesgo. Recidiva.

## ABSTRACT

### Introduction

Patients with breast cancer with positive hormone receptors maintain a significant recurrence rate during prolonged follow-up. Predicting the pattern of recurrence can aid in the development of specific surveillance and treatment strategies in patients with breast cancer.

### Material and method

Observational, retrospective cohort analytical study that analyzed the data of 203 patients of Hospital José María Penna between January 2005 and January 2015.

## Objective

The main objective of this study is to evaluate the correlation that exists between negative (0%) progesterone receptors (PR) and the likelihood of local and distant relapse after treatment of breast cancer.

## Results

Patients with negative PR showed greater age than patients with positive PR (61.24±12.4 years old vs. 57 ±13.7; p=0,048), lower percentage of postmenopausal patients (17.54% vs. 35.62%; p=0.012), and also a greater tendency of axillary lymph node involvement (36.9% vs. 26.5%; p=0.098). In the multivariate analysis it was not observed that the negative status in the PR is an independent risk factor for local recurrence (OR 1.28; CI95% 0.44 – 3.68), distant recurrence (OR 1.33; CI95% 0.55 – 3.21), or a factor that conditions independently lower DFS (OR 1.18; CI95% 0.52 – 2.64).

## Conclusions

In this population it was not possible to demonstrate significant correlation independent of other factors between the negative status of PR and the disease-free survival in patients who underwent surgery for breast cancer. The analysis of the results shows the need to carry out new studies, with a larger number of patients and longer follow-up time, to understand the real role PR plays.

## Key words

progesterone receptor - recurrence - breast cancer

## INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad de alta incidencia, prevalencia y mortalidad a nivel mundial. En Argentina se registran 19.386 nuevos casos, con una prevalencia de 68.534 y 5.690 muertes anuales.

Es una enfermedad heterogénea, con un comportamiento biológico variable. Algunas mujeres tienen mal pronóstico, mientras que otras tienen una supervivencia equivalente a la población general.<sup>1</sup> Es necesario determinar ciertas características específicas del tumor que

nos orienten a decidir el tratamiento apropiado, siendo fundamental conocer el riesgo de recidiva local, el riesgo de presentar enfermedad a distancia y el real beneficio aportado con el tratamiento adyuvante sistémico, evitando el sobre-tratamiento y el sub-tratamiento.

En las últimas décadas se ha hecho hincapié en el uso de factores pronósticos y predictivos para analizar esta heterogeneidad y poder brindarle al paciente el tratamiento adecuado.<sup>2</sup> Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Son marcadores pronósticos la edad, el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar, los subtipos anatómo-patológicos y otros biomarcadores moleculares. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad. Estos marcadores pronósticos pueden utilizarse como ayuda para determinar la necesidad de un tratamiento adyuvante, pero no son útiles para dilucidar los beneficios relativos del tratamiento. En cambio, los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado.

En los últimos años la anatomía patológica convencional ha sido complementada con técnicas de la inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, biología molecular y citometría de flujo, logrando mejorar la obtención de información en cuanto a los factores pronósticos y predictivos de esta enfermedad tan compleja. Así mismo, gracias al desarrollo de los perfiles de expresión génica, se pueden definir subtipos tumorales los cuales pueden orientar el pronóstico clínico con más exactitud.<sup>3,4</sup> Resultados validados indican que el uso de plataformas genómicas puede clasificar con precisión los cánceres de alto y bajo riesgo de recidiva. Los elevados costos de la genotipificación tumoral generan una accesibilidad limitada en la práctica clínica habitual, por lo cual numerosas investigaciones han tratado de predecir algún tipo de patrón de recidiva con respecto a la expresión de los receptores hormonales y el HER2 mediante el uso de IHQ.

Los receptores de hormonas esteroides, estrógeno (RE) y progesterona (RP) han demostrado ser importantes factores pronósticos y marcadores predictivos de la respuesta a la hormonoterapia. La mayoría de los tumores expresan estos receptores y tienen un pronóstico favorable.

El tratamiento endocrino está bien establecido en el cáncer de mama temprano y avanzado, basado en la expresión del RE y RP, siendo algo controversial la expresión de este último.<sup>5,6,7,8</sup>

Los estudios pioneros que se realizaron a comienzos de la década de 1970 fueron los primeros en sugerir que el estado de los RE po-

dría ser un factor de predicción de respuesta a la hormonoterapia en el cáncer de mama avanzado. Sucesivos estudios a mayor escala y mejor controlados en los 40 años siguientes validaron esas observaciones. Por esto, en la actualidad, las decisiones del tratamiento endócrino se basan fundamentalmente en la expresión cuantitativa del RE, no siendo claro el papel del RP.<sup>9</sup> Dunnwald y cols. demostraron que las pacientes con RP negativo presentaban peor pronóstico respecto a las pacientes con RP positivo. En coincidencia, series nacionales concluyen que el RP negativo es marcador de agresividad tumoral e indicador de riesgo aumentado de recaída ipsilateral en cáncer de mama.<sup>10</sup>

Resultados del ensayo TEAM demostraron significancia estadística del RP como factor pronóstico, no demostraron esta significancia como valor predictivo.<sup>11</sup> El estudio BIG 98 demostró también que la expresión pobre o no expresión del receptor de progesterona no fue un condicionante predictivo a la hora de evaluar supervivencia libre de enfermedad (SLE) con tamoxifeno vs. letrozole.<sup>12</sup>

## OBJETIVO

Este estudio busca evaluar si existe asociación entre el estatus negativo de los RP con la recaída local y a distancia luego del tratamiento del cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es analizar y describir las características clínicas y anatómo-patológicas de una muestra de pacientes con cáncer de mama temprano en un hospital público de CABA, según el estado de expresión del receptor de progesterona; y evaluar si el RP negativo es un factor de riesgo independiente para recidiva local y a distancia en pacientes tratadas por cáncer de mama.

Como objetivo secundario, realizar un análisis comparativo teniendo en cuenta los diferentes cofactores que podrían modificar esta asociación como: la edad de la paciente, estatus menopáusico, tamaño tumoral, estatus ganglionar, Her2, grado tumoral e invasión linfocelular.

## MATERIAL Y METODO

Estudio analítico observacional, de cohorte retrospectivo en el cual se analizaron los datos de 474 pacientes del Hospital JM Penna en el

periodo comprendido entre enero 2005 y enero 2015 mediante revisión la de historias clínicas de Patología Mamaria.

Se incluyeron 203 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama invasor, temprano sometidas a cirugía con intenciones curativas. Se excluyeron tumores localmente avanzados y tumores Estadio IV inicial. Según el perfil inmunohistoquímico fueron incluidas aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, RE+ RP+ y la variante RE+ RP-. Fueron excluidas 91 pacientes con RE negativo, las cuales 81 eran RE- RP- y 10 RE- RP+. También fueron excluidas 88 pacientes con historias clínicas incompletas.

Las biopsias de las pacientes fueron analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital María Curie donde se obtiene el perfil inmunohistoquímico del tumor mediante anticuerpos monoclonales anti receptores de estrógeno y progesterona. De acuerdo a las recomendaciones de las guías ASCO/CAP se considera positiva la expresión de receptores hormonales con una tinción mayor al 1% en los núcleos de las células tumorales.<sup>13</sup>

Se confeccionó una base de datos con todas las variables a analizar en el programa Microsoft Office Excel, las cuales se clasificaron, agruparon y representaron en tablas y gráficos para el análisis de las frecuencias absolutas y porcentuales. Se clasifico a la población estudiada en dos grupos para un análisis descriptivo de las variables, de acuerdo a la expresión del RP. Los grupos fueron: RE+ RP-, RE + RP + (de baja y alta expresión). Las variables RE y RP se categorizaron como un porcentaje de expresión del receptor de 0 a 100%. Se consideró RP 0% como negativo, de 1 a 19% de baja expresión y mayor o igual de 20% como expresión elevada.

Las variables analizadas como factores pronósticos fueron: edad de la paciente en años, estatus premenopáusico, tamaño tumoral (T), estatus ganglionar (N), grado tumoral, invasión linfovascular (ILV) y la expresión HER2.

El tamaño tumoral patológico se categorizo como menor o igual a 20 mm y mayor de 20 mm. El compromiso axilar fue categorizado según el número de ganglios comprometidos por metástasis, N0 sin metástasis, N1 de 1 a 3 ganglios, N2 de 4 a 10 ganglios comprometidos.

El grado tumoral se obtuvo a partir del grado de diferenciación, grado nuclear y grado mitótico, y se clasifico como valores de 1, 2 y 3 según el Score Nottingham.<sup>14</sup> La invasión linfovascular se caracterizó como negativa o positiva. También se describió el tipo histológico.

El análisis estadístico fue realizado con el programa R Commander. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado según correspondiera. Para analizar el efecto de cada variable, se realizó una regresión logística, primero en un análisis univariado y luego ajustando las variables "paso a paso" en modelos de regresión multivariada. Las chances de recidiva fueron informadas como odds ratio (OR). En el "modelo final" fueron incluidas aquellas variables que mostraron un nivel de significancia  $< 0,05$  en el análisis univariado, aquellas que resultaron cofactores confundidores de efecto y aquellas consideradas biológicamente relevantes, acorde a la literatura. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Del total de nuestra población, se inició el estudio con 203 pacientes con cáncer de mama temprano, los cuales fueron sometidos a cirugía y posterior tratamiento adyuvante, determinado por el equipo multidisciplinario de nuestro hospital.

Respecto a las características patológicas tumorales, el 100% de la muestra presentó receptor de estrógeno positivo. La positividad del receptor de progesterona fue del 72% ( $n=146$ ). Del total de las

pacientes con RP, un 87% ( $n=127$ ) presentó alta expresión (mayor al 20%) y un 13% ( $n=19$ ) valores de baja expresión (entre 1-19%). El 28% ( $n=57$ ) restante fue negativo para RP.

Para el estudio se consideró la distribución de los factores de riesgo de acuerdo a la expresión del RP. Se dividió a la población en dos grupos, RP positivo y RP negativo (Tabla 1).

La mediana del tiempo de seguimiento fue similar en ambos grupos, siendo de 63,5 meses para el grupo de RP positivo, con un rango intercuartilo (RIC) entre 36-103, y

**Tabla 1. Características clínicas y anatomo-patológicas de la serie.**

Factor pronóstico	RP positivo	RP negativo	Valor de p
Edad en años (media $\pm$ DS)	57 $\pm$ 13,7	61 $\pm$ 12,4	0,0480
Edad $\leq$ 50 años (%)	36,6%	19,3	0,019
Premenopausia (%)	35,62	17,54	0,012
Tipo Histológico (%)			0,929
Ductal invasor	80,8	78,9	
Lobulillar invasor	13,7	15,7	
Otros invasores	5,48	5,26	
Tamaño tumoral $>20$ mm (%)	44,5	52,6	0,298
Axila comprometida (%)	26,5	36,9	0,098
ILV presente (%)	23,2	19,3	0,539
Grado histológico alto (%)	10,27	8,77	0,747
Estadio tumoral (%)			0,306
Estadio I	35,62	28,07	
Estadio II	64,38	71,93	

de 63 meses (RIC 24-110) para pacientes con RP negativo, con un valor de p de 0,8503. Con respecto a la edad media, se observó que las pacientes con RP positivo eran estadísticamente menores que las pacientes con RP negativo, ( $57 \pm 13,7$  años vs.  $61 \pm 12,4$ ;  $p=0,0480$ ). Al dicotomizar la edad de las pacientes en  $\leq 50$  vs.  $> 50$  años, esta diferencia se hizo más marcada, con un 36,3% de pacientes  $\leq 50$  años entre las que tenían RP positivo y un 19,3% de pacientes  $\leq 50$  años entre RP negativo ( $p=0,019$ ). Al evaluar el estatus menopáusico de las mujeres de la muestra, se observó mayor porcentaje de pacientes premenopáusicas en el grupo RP positivo (35% vs. 17%;  $p=0,012$ ).

En la muestra analizada se hallaron como tipos histológicos más frecuentes el carcinoma ductal invasor y lobulillar invasor. Se comprobó que en ambos grupos el tipo de carcinoma invasor que predominó fue el ductal (80,8% en grupo de RP positivo y 78,9% en el grupo RP negativo) no presentando diferencias estadísticas con otros tipos histológicos;  $p=0,929$ .

En la evaluación del tamaño tumoral, en el grupo de RP negativo el 52,6% presentó un tamaño tumoral  $> 20$  mm, mientras que en el grupo de RP positivo predominó el tamaño  $\leq 20$  mm (66%). Al realizar el análisis estadístico, el estatus de RP negativo parece asociarse a mayor tamaño tumoral, pero la mediana entre los grupos fue similar, con una mediana de 23 mm entre RP negativo vs. 20 mm en RP positivo ( $p=0,298$ ).

Respecto al estado de los ganglios axilares, se agruparon los casos en N0 (sin compromiso axilar) y N1 (con compromiso), observándose una mayor tendencia de compromiso ganglionar en las pacientes con RP negativo, de 36,9% vs. 26,5% en RP positivo ( $p=0,098$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos RP negativo y

positivo respecto a los porcentajes de ILV presente y grado histológico alto, con valores de  $p=0,53$  y  $0,74$ ; respectivamente. En la población analizada, se observó mayor cantidad de pacientes estadio II, 71,9% en el grupo RP negativo y 64,3% en

el grupo RP positivo. A pesar de que las proporciones fueron dispares, las diferencias encontradas no fueron significativas  $p=0,306$ .

En cuanto al tipo de tratamiento adyuvante, no se hallaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que recibieron quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia (Tabla 2).

**Tabla 2. Características del tratamiento**

Tratamiento	RP positivo	RP negativo	Valor de p
Quimioterapia (si, en %)	65,75	57,8	0,3771
Hormonoterapia (si, en %)	90,41	89,4	0,9516
Radioterapia (si, en %)	70,5	66,6	0,7114

En el análisis univariado no se observaron diferencias en recidiva local, recidiva a distancia y supervivencia libre de enfermedad. En el grupo de RP positivo el porcentaje de recaída local fue del 10,2%, vs. 10,5% en el grupo RP negativo ( $p=0,958$ ). Respecto a recaída a distancia los porcentajes para RP positivo y RP negativo fueron 15,6% y 17,5% respectivamente, con un valor de  $p=0,756$ . En la evaluación de la SLE, los porcentajes también fueron similares, 21,9% para el grupo RP positivo y 21,05% en pacientes con RP negativo ( $p=0,893$ ).

Teniendo en cuenta algunas de las diferencias encontradas en características clínicas y anatómo-patológicas de las pacientes de ambos grupos, se realizó un análisis multivariado para evaluar cómo podrían influir estas en relación al estatus del RP y poder determinar si RP negativo era un factor pronóstico independiente para recurrencia tumoral.

Al evaluar las recaídas locales, se observó mayor chance de recurrencia en el modelo de regresión logística ajustado entre las pacientes con RP negativo, pero no resultó significativo ( $OR=1,28$ ;  $IC95\%=0.44 - 3,68$ ). Ocurrió algo similar respecto a las recaídas a distancia; se observó mayor posibilidad de metástasis en el grupo de pacientes con RP negativo pero sin significancia estadística ( $OR=1,33$ ;  $IC95\%=0.55 - 3.21$ ).

Al analizar la SLE (recaída local y a distancia) no se observó que el RP negativo fuera un factor de riesgo independiente para recaída tumoral ( $OR=1,18$ ;  $IC95\%=0.52-2.64$ ).

## DISCUSIÓN

Los avances en la biología molecular nos permiten comprender mejor la diversidad tumoral del cáncer de mama. Desde la publicación por Charles Perou en el año 2000 se identificaron cinco subtipos llamados luminal A, luminal B, basal like, HER2 positivo y normal like.<sup>4,15</sup> Cada tipo molecular descrito por Perou, tenía una evolución clínica diferente, desde el luminal A de mejor pronóstico, hasta el basal más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia.<sup>16,17,18,19</sup>

Se ha intentado su reproductibilidad a través de métodos menos costosos y accesibles. En la reunión de Saint Gallen 2011 se aceptó la clasificación "molecular" basada en las características IHQ (RH, HER2, Ki67) como subrogantes del subtipo molecular.<sup>7,20</sup> Es difícil establecer líneas categóricas de cortes del valor porcentual de expresión de RE y RP. Se sabe que cuanto mayor es la expresión de receptores hormonales, mayor es la respuesta a la terapia endocrina. Por lo tanto, es

recomendable que el reporte de IHQ sea en términos cuantitativos.

Prats et al. seleccionaron estadísticamente un límite empírico al RP de 20%, y propusieron identificar como Luminales A aquellos tumores con RE positivo, Her2 negativo, alta expresión del RP (mayor 20%) y Luminales B aquellos con pobre expresión del RP.<sup>21</sup> En nuestra población de pacientes del Hospital Penna, el 72% presentó RE+RP+. Siendo la expresión del RP alta en el 87% de las pacientes y baja en el 13% restante.

En nuestro trabajo la distribución de los RP negativos, (RE+RP-) fue del 28%, lo cual coincide con lo publicado por Purdie y cols.<sup>22</sup> siendo algo mayor que lo encontrado en la cohorte de Dunnwald, quienes hallaron un 13% de RE+/RP-.<sup>23</sup> Al igual que esta serie, el 4% de nuestra población presentó RE- RP+, dado la escasa proporción y reproducibilidad de este grupo de pacientes, este no fue considerado para el estudio. Algunos autores interpretan que la presencia de RP positivo con un RE negativo, es un contrasentido y es recomendable repetir la determinación de ambos receptores, para descartar una falsa positividad del RP.<sup>24,25</sup>

El tratamiento endocrino está bien establecido basado en la expresión del receptor de estrógeno siendo controversial la expresión del receptor de progesterona. El tamoxifeno ha sido el pilar de la terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. En el meta-análisis de Oxford publicado en 2005 el conocimiento del estado del RP no ofreció información adicional. Se cree que pudo haber errores en la medición del RP por falta de estandarización y control de calidad de los centros participantes.<sup>26</sup> Olivotto publicó resultados similares donde no encontró asociación entre la expresión del RP y la respuesta al tratamiento hormonal.<sup>27</sup> El presente estudio evaluó los datos de pacientes de un mismo centro, con cumplimiento de los controles de calidad, lo que da confiabilidad a las determinaciones.

En el consenso de Saint Gallen del año 2009 se consideró que el tratamiento hormonal está indicado siempre que haya expresión de RE en el tumor, prescindiendo del RP. Una expresión de RE superior al 50% se considera un indicador de alta hormono sensibilidad. En este consenso la expresión del RP se consideró valiosa como factor pronóstico, pero menos importante para predecir respuesta al tratamiento endocrino.<sup>28</sup>

Por el contrario, múltiples ensayos han puesto de manifiesto que, como sucede con el RE, el aumento del RP se asocia a mayor respuesta y supervivencia más larga. Un estudio de diseño prospectivo confirmó que la determinación cuantitativa del RP por IHQ era un

marcador independiente de predicción de la respuesta al tamoxifeno.<sup>29</sup> Para abordar esta cuestión, otro estudio retrospectivo analizó 12.000 pacientes, cuyos valores de RE y RP fueron determinados con un adecuado control de calidad, demostró que en pacientes que reciben tamoxifeno hubo una reducción de riesgo para la recurrencia, del 25% para pacientes RE positivos / RP negativos y del 53% para pacientes RE positivos / RP positivos, este efecto del RP fue altamente significativo e independiente del valor del RE.<sup>30</sup>

El meta-análisis del EBCTCG publicado en 2011 demostró beneficio de supervivencia libre de enfermedad con el uso de tamoxifeno por 5 años en pacientes receptores hormonales positivos, con alto valor estadístico. Mostró una reducción del 29% en recurrencias y del 28% en mortalidad específica a 15 años, con una relación riesgo beneficio muy exitosa.<sup>31</sup> Respecto a la expresión de los receptores hormonales, el análisis mostró un beneficio en recurrencia del 13% en pacientes con una elevada expresión de ambos receptores hormonales (RE y RP), y un beneficio del 14% en recurrencia en pacientes con elevado RE y pobre expresión del RP y demostró solo el 1,6% de beneficio en recurrencia para pacientes con RE pobres y RP elevado, demostrando de forma clara e indiscutible que en cáncer de mama incipiente, el estado del RE es un factor de predicción significativo de beneficio a 5 años del tratamiento adyuvante con tamoxifeno y no así el RP.<sup>31</sup> En la actualidad, trabajos randomizados como el BIG 98 y el ATAC demostraron que los inhibidores de aromatasa fueron superiores al tamoxifeno en mujeres RE positivo postmenopáusicas.<sup>32,33,34</sup>

El ensayo TEAM sobre mujeres postmenopáusicas halló beneficio en recurrencia en pacientes con una expresión alta del RP, en comparación con la baja expresión del receptor, con un OR de 0,52 IC (0,42-0,65). Pero la expresión del RP no demostró eficacia relativa del exemestane sobre el tamoxifeno. Según este ensayo el RP resultó un factor pronóstico pero no un factor predictivo.<sup>11</sup>

Purdie y cols. en un trabajo retrospectivo de 1074 pacientes con cáncer de mama inicial, también afirma que el RP fue una variable de pronóstico independiente para SLE y supervivencia específica por cáncer de mama.<sup>22</sup> Barchuk y cols. demostraron una reducción del riesgo de recaídas locales del 78% en pacientes con RP positivo. Estableciéndose la expresión del receptor positivo como un factor de buen pronóstico en cuanto a recaída local ipsilateral del cáncer de mama.<sup>10</sup> Otro trabajo nacional reciente apoya esta teoría, en la cual la expresión cuantitativa del RP es mayor en pacientes sin recidivas y menor en pacientes que sí recidivan, con un porcentaje de expresión del RP del 80,7% versus 68,2%. Tomando en cuenta las modas, este

trabajo concluyó que los valores de expresión del 100% serían un factor de buen pronóstico para no presentar recaídas, mientras que valores cercanos al 70% para el RE y al 40% para el RP, serían pronósticos de recidiva local.<sup>35</sup> Estos trabajos también afirman que los RP proporcionan información independiente del RE, con una tasa de respuesta más alta en pacientes doble positivos que solo con RE sin RP.

En nuestra población, como en otras series actuales, la expresión del RP no tuvo implicancias como factor pronóstico independiente, en la recidiva del cáncer de mama.<sup>36</sup>

Si bien en nuestro análisis multivariado, la población con RP negativo se asoció con un 28% mayor de riesgo de recaída local vs. el grupo de RP positivo, esto no fue estadísticamente significativo (OR: 1,28; IC95%= 0.44- 3.68). Al evaluar las recaídas locales y a distancia en los grupos establecidos, en nuestra serie no se observó que el RP negativo fuera un factor pronóstico independiente para estos eventos.

Las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos, mantienen el riesgo de recurrencia de forma continua indefinidamente. Colleoni M. publicó que el riesgo es mayor en los primeros cinco años con valores de hasta el 10%, y estas tasas de recurrencia de pacientes con receptores hormonales positivos se mantienen más allá de los 10 años con valores de hasta el 3%.<sup>37</sup>

El conocimiento de los efectos de los factores pronósticos sobre los riesgos absolutos de recurrencia local o a distancia y muerte ayuda a decidir por ejemplo, la utilidad de extender la endocrinoterapia en determinadas pacientes después de 5 años de tratamiento.

Un grupo de Oxford evaluó predictores de recurrencia en más de 46.000 mujeres con cáncer de mama RE positivos asignadas a endocrino terapia por 5 años. Demostraron al igual que el grupo de Colleoni y cols., que las tasas de recurrencia continuaron de manera estable a lo largo de los primeros 20 años y dentro de los predictores de recurrencia evaluados, Pan H. encontró que las tasas de recurrencia a distancia eran superiores en pacientes con tumores mayores de 20 mm ( $p < 0,0001$ ), con compromiso axilar inicial de 4 a 9 ganglios ( $p < 0,0001$ ) y grado histológico 3 ( $p < 0,0001$ ).<sup>38</sup>

En nuestro análisis no se observó una esperable asociación entre estos factores y el porcentaje de recaídas, a pesar de ello, estos se interpretan como factores pronósticos de alto riesgo para recurrencias en pacientes con cáncer de mama.

Una de las limitaciones de nuestro estudio, para el análisis del valor

predictivo del RP fue el número de pacientes estudiadas y el tiempo de seguimiento. Otra de las limitaciones es que en este estudio no se consideraron los factores relacionados al tratamiento adyuvante endocrino que realizaron las pacientes, lo cual no nos permite inferir el valor predictivo de la expresión de los RP. Este efecto se podría considerar como generador de hipótesis y ser evaluado prospectivamente en otros ensayos que comparen el tipo de tratamiento adyuvante y el estado del RP.

## CONCLUSIONES

En el análisis de esta muestra no hubo diferencias significativas en la chance de desarrollar recidiva local y a distancia entre pacientes con RP positivo vs. RP negativo. Al analizar los eventos en general (recaída local y a distancia) no se observó que el RP negativo fuera un factor de riesgo independiente (OR= 1,18, IC95%= 0.52- 2.64).

Creemos que incluir una población mayor, probablemente brindará la posibilidad de evaluar con más claridad una asociación entre las variables estudiadas. Además, sabemos que al analizar un efecto dependiente del tiempo, un lapso de seguimiento no prolongado conlleva una subestimación en la cantidad de eventos observados.

## REFERENCIAS

1. Clark GM. Interpreting and Integrating Risk Factors for Patients With Primary Breast Cancer. *JNCI Monographs*. 2001;2001: 17–21. ◀
2. Reis-Filho. Clasificación molecular del cáncer de mama más allá de los subtipos intrínsecos. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(117): 355-366 ◀
3. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27: 1160–1167. ◀
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406: 747–752. ◀◀
5. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H-C, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15: 138. ◀
6. Caldarella A, Barchielli A. Prognostic role of progesterone receptor expression in a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143: 2505–2509. ◀
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, -J. Senn H, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22: 1736–1747. ◀◀
8. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MCU, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;119: 53–61. ◀
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378: 771–784. ◀
10. Barchuk Sabrina, Adelchanow Eduardo, Núñez De Pierro Aníbal y cols. Factores de mal pronóstico e impacto clínico de la recaída local ipsilateral como primer evento luego del tratamiento conservador. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33(121): 415-437. ◀◀

11. Van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel J-M, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377: 321–331. ◀◀
12. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25: 3846–3852. ◀
13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134: 907–922. ◀
14. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19: 403–410. ◀
15. Puzstai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*. 2006;11: 868–877. ◀
16. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415: 530–536. ◀
17. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 8418–8423. ◀
18. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 10393–10398. ◀
19. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7: 96. ◀
20. Nielsen TO. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10: 5367–5374. ◀
21. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31: 203–209. ◀
22. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014;110: 565–572. ◀◀
23. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. BioMed Central*; 2007;9: R6. ◀
24. Mote PA. Detection of progesterone receptor forms A and B by immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol*. 2001;54: 624–630. ◀
25. Ibrahim M, Dodson A, Barnett S, Fish D, Jasani B, Miller K. Potential for false-positive staining with a rabbit monoclonal antibody to progesterone receptor (SP2): findings of the UK National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry and FISH highlight the need for correct validation of antibodies on introduction to the laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2008;129: 398–409. ◀
26. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365: 1687–1717. ◀
27. Olivetto IA, Truong PT, Speers CH, Bernstein V, Allan SJ, Kelly SJ, et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*. 2004;22: 1769–1770. ◀
28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, -J. Senn H, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20: 1319–1329. ◀
29. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000;89: 111–117. ◀
30. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol*. 2003;21: 1973–1979. ◀
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378: 771–784. ◀

32. Lin NU, Winer EP. Advances in Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women. *J Clin Oncol.* 2008;26: 798–805. ◀
33. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359: 2131–2139. ◀
34. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353: 2747–2757. ◀
35. Pablo Javier Díaz, Gustavo Adolfo Cisne Dávila y cols. Factores inmunohistoquímicos pronósticos para las recidivas locales en las cirugías conservadoras del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2018 | volumen 37 | Nº 135 ◀
36. M. Celeste Locatelli, Carla Guscelli y cols. Tratamiento conservador del cancer de mama y factores pronósticos de recidiva local. *Revista Argentina de Mastología* | 2018 | volumen 36 | Nº 133 ◀
37. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34: 927–935. ◀
38. Pan H, Gray RG, Davies C, Peto R, Bergh JCS, Pritchard KI, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). *J Clin Oncol.* 2016;34: 505–505. ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Felicitaciones a la Dra. Hansen y colaboradores por la prolijidad de la presentación. Vemos que para el presente trabajo excluyeron todos los casos con receptores estrogénicos negativos y eso incluía casos con receptores de progesterona positivos y receptores de progesterona negativos. Entiendo que era baja la incidencia de este subgrupo y lo excluyeron. De todos modos a mí me queda un poquito de incógnita, siempre sobre ese perfil de receptores de estrógenos negativos y receptores de progesterona positivos, que es muy escaso en todas las series, un 4% en la serie de la

Dra. Hansen y colaboradores y que los incluyó del estudio. A punto tal, que como dijo la Dra., algunos llegan a cuestionar su verdadera existencia y a recomendar revisar dichas determinaciones, porque llegan a pensar que no existen. Creo que es como las brujas, que no existen, pero que las hay, las hay. Muchas gracias por la presentación, una vez más, muy prolija y escuchamos las preguntas.

**Dr. Cassab:** Muy bien diagramado el trabajo, felicitación a los autores. Noté que no hubo diferencias en la utilización de la quimioterapia en pacientes

con RHP (+) a (-), cuando en esta última instancia tendría que haber más, porque pasan de categoría a un luminal B.

**Dra. Hansen:** Es muy buena la aclaración. Estos fueron los porcentajes que encontramos. Quizás la explicación podría estar también en que las pacientes con progesterona positivo fueron más jóvenes, pero estos son los valores que encontramos.

**Dr. Cassab:** ¿Hicieron alguna disquisición con el tratamiento hormonal, es decir, en pacientes que tenían receptores hormonales negativos utilizaron inhibidores de aromatasa más que tamoxifeno o lo contrario, o no evaluaron esa posibilidad?

**Dra. Hansen:** Esa posibilidad no fue evaluada, no fue el objetivo del trabajo.

**Dra. Vico:** Muy buena tu presentación, muy lindo el trabajo. Quería hacer un comentario con respecto a lo dijo el Dr. Cassab. Estas pacientes empiezan en el 2005 al 2015. Evidentemente en el 2005 el tratamiento de las pacientes era muy distinto al que estamos manejando en estos últimos años. En esos tiempos hacíamos mucho más quimioterapia, no teníamos implementados los inhibidores de aromatasa como los tenemos ahora. Quizás ahí hay un poco de sesgo en los resultados que fuimos encontrando. Incluso hacíamos, como dije, muchísima más quimioterapia, totalmente distinto a los parámetros que manejamos actualmente. Respecto a receptor de estrógeno negativo y progesterona positivo, que en el trabajo dio el 4%, en la mayoría el trabajo es mucho menor, está entre 1,8 y algunos llegan a 2. Lo están emparentando mucho con el receptor, directamente con el triple negativo. Es

como que ese resultado de progesterona es muy sesgado, quizá hay problemas en la metodología, por eso se está insistiendo mucho, para acertar más en el tratamiento, el uso de plataformas en este tipo de pacientes. Entonces está más cercano un triple negativo que un cáncer de mama hormonodependiente. Con respecto al otro punto del receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona negativo, sobre todo este último, es una preocupación en estos momentos en el tratamiento del cáncer de mama. Acaba de aparecer en el último número o en el anterior del Breast Cancer Research Treatment un trabajo específicamente hablando del problema de la pérdida de los receptores de progesterona. En la presencia del subtipo de receptores de estrógeno positivo, receptor de progesterona negativo están viendo que están apareciendo las vías del PI3K y del Akt que serían vías distintas para la expresión de esos receptores, porque tenemos vías genómicas y no genómicas y eso estaría también determinando, si sacara un poquito más, que en este tipo de población el tratamiento hormonal no sería tan beneficioso, si no que tendríamos que usar drogas más target inhibidoras de esas vías. Es un tema de mucho debate en este momento y lo sorprendente cuando uno revisa la bibliografía es que están apareciendo muchos trabajos con respecto a la problemática de receptor de progesterona así que esto abre el camino para que lo podamos seguir investigando.

**Dr. Uriburu:** Gracias Dra. Vico por tu aporte. No habiendo más preguntas o consideraciones, muchas gracias Dra. Hansen y colaboradores por su presentación.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Comparación de la 7º y 8º edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para pacientes con cáncer de mama.

Dra. Dalila Vidallé (\*),  
Dra. Paola Ponzi(\*\*)

## RESUMEN

La 8º edición del Sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para el cáncer de mama ha incorporado el grado tumoral, el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona y el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano como factores biológicos de estadificación que reflejan el pronóstico. El propósito de este estudio fue comparar el impacto pronóstico de la 7º y 8º edición del Sistema de estadificación AJCC. Se revisaron las historias clínicas de 365 pacientes con cáncer de mama primario diagnosticados entre enero de 2011 y diciembre de 2015 en la Ciudad de Rosario. Se estimó la sobrevida específica del cáncer de mama (SE) y la sobrevida global (SG) entre los estadios. Se identificaron 83 pacientes que no pudieron clasificarse según el 8º sistema de estadificación pronóstica del AJCC, dejando a 282 pacientes incluidos para los análisis finales. Un total de 172 (61%) de los pacientes fueron reasignados a un estadio diferente en la 8ª edición del AJCC; el estadio IIIA en la 7º edición AJCC migró al estadio IB con peor pronóstico que el IIA y el IIB en la 8º edición AJCC. Sin embargo, la última edición del AJCC tuvo un aiC mejor que su predecesor. La precisión pronóstica de la 8º edición del sistema de estadificación del AJCC fue generalmente superior a la 7º edición AJCC, aunque en los estudios comparativos se pueden observar diferencias sutiles entre los dos sistemas.

\* Médica Especialista en Ginecología y Mastología  
- Magíster en Mastología

\*\* Médica Especialista en Ginecología y  
Mastología

## Palabras Clave

Cáncer de mama. Pronóstico. Estadificación.

## ABSTRACT

The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for breast cancer has incorporated tumor grade, estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status as staging biologic factors reflecting prognosis. The purpose of this study was to compare the 7th and 8th edition of AJCC staging system for prognostic impact. The medical records of 365 patients with primary breast cancer diagnosed between January 2011 and December 2015 in Rosario city were reviewed. Breast cancer specific survival (SE) and overall survival (OS) between stages were estimated. 83 (22.7%) patients could not be categorized according to 8th AJCC prognostic staging system leaving 282 patients included for final analysis. A total of 172 (61%) of the patients were restaged to a different stage group in the 8th AJCC; stage IIIA in the 7th AJCC migrated to stage IB with worse prognosis than IIA and IIB in the 8th AJCC. Nevertheless, the 8th AJCC had a better AIC than the 7th staging system. The prognostic accuracy of the 8th AJCC staging system was generally superior to the 7th AJCC, although subtle differences between the two systems should be noted in comparative studies.

## Key words

Breast cancer. Prognosis. Staging system.

## INTRODUCCION

El sistema de estadificación TNM fue desarrollado y mantenido por el Comité del Cáncer Estadounidense (AJCC) y la Unidad para el Control Internacional del Cáncer desde 1959.<sup>1</sup> Es el sistema de estadificación más utilizado por profesionales médicos de todo el mundo, desarrollado como una herramienta para discutir el pronóstico de pacientes con cáncer recién diagnosticados, diseñar un plan de tra-

tamiento para pacientes individuales y estandarizar la comparación entre pacientes que participan en ensayos clínicos.

El cáncer de mama ha sido estadificado utilizando el sistema de estadificación TNM del AJCC desde la primera edición en 1977 basado en factores anatómicos: la extensión del tumor primario (T), la diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).<sup>2</sup> Desarrollos científicos, especialmente la comprensión de marcadores biológicos como el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y su estrecha relación con el pronóstico y la selección de la terapia sistémica, han desafiado el sistema TNM puramente anatómico.<sup>3,4,5</sup> La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM) y el Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen recomiendan la determinación de RE, RP y HER2 en todas las pacientes con cáncer de mama para el pronóstico y la planificación del tratamiento.<sup>6-8</sup> Otro factor pronóstico importante y ampliamente aceptado en el cáncer de mama es el grado histológico, estandarizado por el grupo Nottingham.<sup>9-11</sup> Recientemente, los resultados de los ensayos clínicos prospectivos han demostrado el valor los paneles multigénicos para el manejo de pacientes y, por lo menos un panel ha sido incorporado en las pautas para el tratamiento de ASCO y NCCN.<sup>6,12,13</sup>

En consecuencia, en la 8a edición del sistema de estadificación del AJCC se incorporaron nuevos “grupos pronósticos” que incluyen grado histológico, RE, RP, HER2 y paneles multigenes, para refinar aún más la información pronóstica.<sup>1,5,14</sup>

## OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio es comparar los dos sistemas de estadificación para respaldar la precisión pronóstica de la 8a edición del sistema de estadificación del cáncer de mama AJCC, utilizando la información de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en la ciudad de Rosario.

## MATERIAL Y METODO

### Población de estudio y características.

Se revisaron las historias clínicas de 365 pacientes con cáncer de mama primario diagnosticados en instituciones privadas y públicas de la ciudad de Rosario durante un periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2015. Debido a limitaciones en la información de los registros, los pacientes se limitaron a aquellos con cáncer de mama primario unilateral histológicamente confirmado con un seguimiento completo hasta diciembre de 2019 (n = 282). Los pacientes con antecedentes de cáncer in situ o invasivo previo o posterior de cualquier tipo fueron excluidos del estudio. Se excluyeron los pacientes con categoría desconocida para la 7a AJCC (n = 51). El estadio 0 (n = 23) y el IV (n = 7) también se excluyeron porque no hubo cambios entre la 7a y la 8a edición pronóstica del sistema de estadificación del AJCC (8a AJCC). Además 2 pacientes se negaron a recibir tratamiento, haciendo un total de 83 pacientes excluidas del estudio. Los pacientes se clasificaron según la 7a AJCC y la 8a AJCC. Se incluyeron las siguientes características de los pacientes: fecha de diagnóstico, sexo, subtipo histológico, causa de muerte y meses de supervivencia.

### Análisis estadístico.

La sobrevida específica por cáncer de mama (SE) se definió como la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte atribuida al cáncer de mama y la supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de ji cuadrado y las variables continuas se analizaron mediante la prueba t. El método de Kaplan-Meier se utilizó para generar curvas de supervivencia, y la prueba de log-rank se realizó para evaluar las diferencias en SE y SG entre los estadios. El análisis multivariable se realizó utilizando el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores asociados independientemente con el resultado. Además, se calculó el criterio de información de Akaike (aiC) para estimar qué tan bien el sistema de estadificación se ajustaba a los datos y la complejidad del modelo, con una aiC baja que sugiere un sistema de estadificación de pronóstico más preciso. La edad al diagnóstico se incluyó en el modelo. Los resultados se expresan en HR e IC del 95%. Todas las pruebas fueron bilaterales y los valores de  $P < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS, versión 20.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos (n = 282).

CARACTERÍSTICAS	Nº	%
<b>EDAD AL DGCO (AÑOS)</b>		
<40	31	11
40-49	78	28
50-59	91	32
60-69	48	17
70-79	24	8,5
>79	10	3,5
<b>SEXO FEMENINO</b>	282	100
<b>GRADO</b>		
I	102	36
II	131	47
III	49	17
<b>ESTADO RE</b>		
POSITIVO	256	91
NEGATIVO	26	9
<b>ESTADO RP</b>		
POSITIVO	234	83
NEGATIVO	48	17
<b>ESTADO HER2</b>		
POSITIVO	23	8
NEGATIVO	259	92
<b>ESTADO RE Y RP</b>		
RE Y RP POSITIVO	229	81,2
RE Y RP NEGATIVO	23	8,2
RE POSITIVO Y RP NEGATIVO	26	9,2
RE NEGATIVO Y RP POSITIVO	4	1,4
<b>ESTADO RE, RP Y HER2</b>		
RE Y RP POSITIVO, HER2 POSITIVO	18	6,4
RE Y RP POSITIVO, HER2 NEGATIVO	211	74,8
RE POSITIVO Y RP NEGATIVO, HER2 POSITIVO	1	0,3
RE POSITIVO Y RP NEGATIVO, HER2 NEGATIVO	25	8,9
RE NEGATIVO Y RP POSITIVO, HER2 POSITIVO	2	0,7
RE NEGATIVO Y RP POSITIVO, HER2 NEGATIVO	2	0,7
RE Y RP NEGATIVO, HER2 POSITIVO	5	1,8
RE Y RP NEGATIVO, HER2 NEGATIVO	18	6,4

## RESULTADOS

Se identificó un total de 365 pacientes con cáncer de mama primario en el 7º AJCC. Sin embargo, 83 (22,7%) pacientes no pudieron clasificarse según el 8º AJCC. Por lo tanto, se incluyeron un total de 282 pacientes para los análisis finales.

Las características basales de los 282 pacientes (Tabla 1) mostraron una edad media al diagnóstico de 54 años (rango 21-99 años). Un total de 211 (74,8%) pacientes eran del subtipo RE positivo, RP positivo y HER2 negativo. El estadio I y el estadio II (IIA + IIB) del 7º AJCC representaron 111 (39,5%) y 138 (49%) pacientes, respectivamente.

Críticamente, el nuevo sistema de estadificación resultó en una reasignación de 172 (61%) de los pacientes a un estadio diferente (Tabla 2). Un total de 229 (81,2%) pacientes fueron RE positivos y RP positivos, independientemente del grado histológico y del HER2. En el 2,5%<sup>7</sup> de las pacientes encontramos niveles de RE positivos débiles (RE ≤ 15). En cuanto al grado tumoral 1, 2 y 3 representaron el 36%, 47% y 17%, respectivamente. La proporción de tumores HER2 negativos fue 92% (259 pacientes) y la de triple negativos (RE, RP y HER2 negativos) fue 6,4% (18 pacientes).

Los mayores cambios para el 8º AJCC fueron en el estadio IB. Presentó 10 pacientes del 7º AJCC y 79 pacientes del 8º AJCC, representando un aumento del 24,5%. Los cambios en el estadio IB resultaron de dos componentes: los estadios IIA (23%), IIB (1,8%) y IIIA (0,7%) descendido a IB y el estadio IA (2%) ascendido a IB en el 8º sistema de estadificación.

El estadio IIA tuvo una disminución del 14%, presentó 98 pacientes del 7º AJCC y 58 pacientes del 8º AJCC. Y por último el estadio IIB tuvo una disminución del 9% en comparación con el 7º sistema de estadificación.

ESTADIO 7º AJCC TNM		
ESTADIO IA	101	36
ESTADIO IB	10	3,5
ESTADIO IIA	98	35
ESTADIO IIB	40	14
ESTADIO IIIA	20	7
ESTADIO IIIB	6	2
ESTADIO IIIC	7	2,5
SEGUIMIENTO (MESES)	17817	
MEDIA (RANGO)	63 (8-108)	5,25 años

Los marcadores biológicos: grado tumoral, RE, RP (exceptuando HER2) fueron predictores independientes para supervivencia en el 7º AJCC del modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariable (Tabla 3). Cuando se ajustó según el grado tumoral, RE, RP y HER2 en el 7º AJCC, los pacientes en estadio IIIC (HR ajustado = 5,28, IC 95% = 1,54-18,12,  $P < 0.001$ ) tuvieron un pronóstico superior a los pacientes en estadio IIIA (HR ajustado = 7,08, IC 95% = 2,59-19,35,  $P < 0.001$ ) para SE. Estos resultados demostraron que la precisión pronóstica del 8º AJCC que utiliza el grado tumoral, RE,

RP y el HER2 como factores de estadificación biológica podría considerarse superior al 7º sistema de estadificación.

El análisis univariado demostró que los pacientes con estadio IIIA tenían un pronóstico inferior que aquellos con estadio IIIC dentro del 7º AJCC ( $P < 0.001$ ), en una mediana de seguimiento de 63 meses. La tasa de SE y SG a 4 años (Tabla 4) para el estadio IA resultó inferior al estadio IB (SE, 96% vs 100%; SG, 97% vs 100%) en la 7ª edición. Sin embargo, esta inconsistencia no se reprodujo en el 8º AJCC (SE, 98% vs 93%; SG, 98% vs 93%).

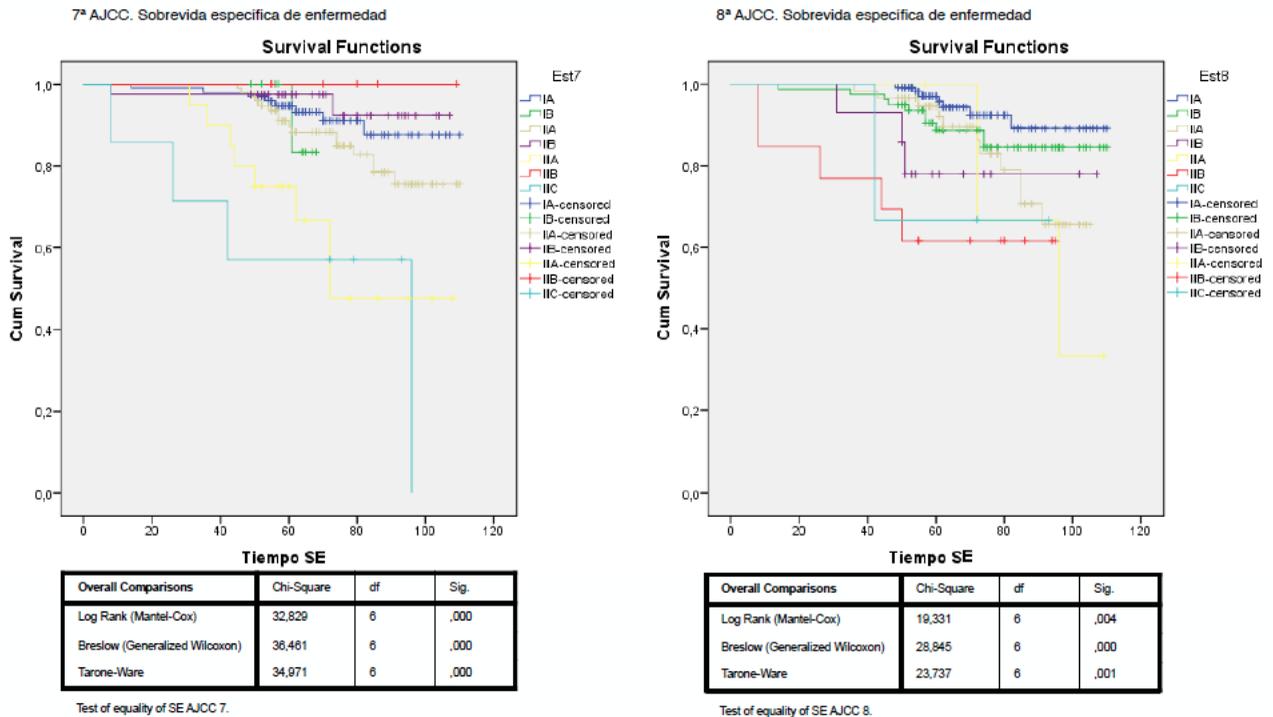
Lo mismo sucedió con la tasa de SE y SG a 4 años por estadios (Tabla 4) que indican que la supervivencia para el estadio IIA fue inferior al estadio IIB (SE, 93% vs 97%; SG, 92% vs 97%) en el 7º AJCC. Sin embargo, esta inconsistencia tampoco se reprodujo en el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC (SE, 96% vs 78%; SG, 96% vs 78%). Cuanto más avanzados fueron los estadios de los pacientes en el 8º AJCC, generalmente el pronóstico fue inferior.

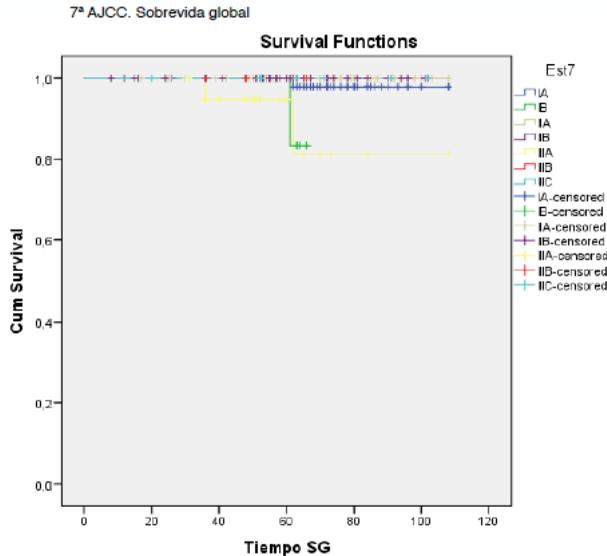
Las curvas de SE por estadios de acuerdo al 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC demostraron que, como se esperaba, las tasas de SE mejoraron en los estadios iniciales y empeoraron a medida que los estadios avanzaban (Figura 1). La tasa de SE y SG a 4 años se muestran en la Tabla 4. Las tasas de SE son 98% (IA), 93% (IB), 96% (IIA), 98% (IIB) en el 8º sistema de estadificación AJCC. Inesperadamente, la tasa de SE y SG a 4 años para el estadio IIIA (SE 100% y SG 50%) fueron inconsistentes debido posiblemente a que solo cuatro pacientes fueron clasificadas con este estadio en el 8º sistema de estadificación AJCC. Sin embargo, esta inconsistencia no se reprodujo con los estadios IIIB y IIIC (SE 69% y SG 66% vs SE 76% y SG 66% respectivamente).

Tabla 2 Re-categorización del 7º sistema de estadificación AJCC y el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC (n = 278)

8º AJCC TNM	7º AJCC TNM		IA		IB		IIA		IIB		IIIA		IIIB		IIIC	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	IA 111	95	34	10	3,6	5	1,8	1	0,35							
IB 79	6	2			66	23,4	5	1,8	2	0,7						
IIA 58					19	6,7	27	9,6	12	4,25						
IIB 14					8	2,8	4	1,4	2	0,7						
IIIA 4									2	0,7	1	0,35	1	0,35		
IIIB 13									3	1	2	0,7	5	1,8	3	1
IIIC 3															3	1

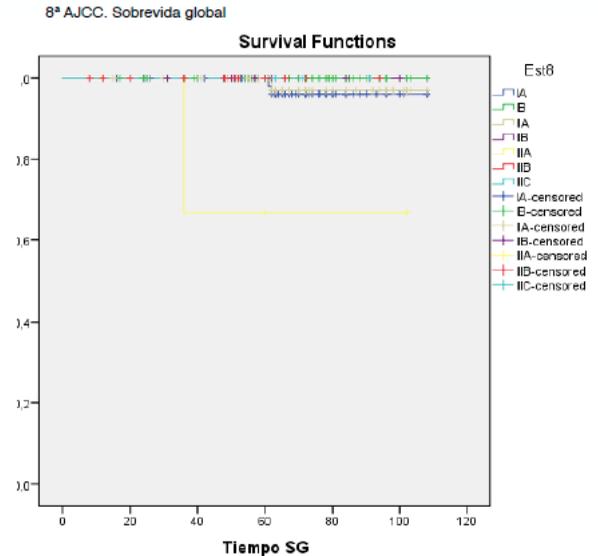
Figura 1. Los sistemas de estadificación AJCC predicen la supervivencia de pacientes con cáncer de mama primario. Notas: El 7º sistema de estadificación AJCC: SE (A) y SG (C). El 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC: SE (B) y SG (D). Abreviaturas: AJCC, American Joint Committee on Cancer; SE, sobrevida específica de enfermedad; SG, sobrevida global.





Overall Comparisons	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,453	6	,002
Breslow (Generalized Wilcoxon)	21,003	6	,002
Tarone-Ware	21,281	6	,002

Test of equality of SG AJCC 7.



Overall Comparisons	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	29,136	6	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	58,051	6	,000
Tarone-Ware	43,534	6	,000

Test of equality of SG AJCC 8.

Tabla 3. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para el 7º sistema de estadificación AJCC y el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC para la supervivencia específica del cáncer de mama.

FACTORES	7º AJCC TNM		8º AJCC TNM	
	ANÁLISIS COX UNIVARIABLE HR (IC 95%)	P	ANÁLISIS COX MULTIVARIABLE HR (IC 95%)	P
<b>ESTADIO</b>				
IA	Referencia		Referencia	
IB	1,75 (0,22 - 14,10)	0,599	2,09 (0,26 - 16,96)	0,4922
IIA	1,767 (0,75-4,13)	0,1939	1,66 (0,69 - 4,00)	0,2619
IIB	0,56 (0,12 - 2,63)	0,4612	0,58 (0,12 - 2,80)	0,5002
IIIA	5,99 (2,25 - 15,96)	< 0,001	7,08 (2,59 - 19,35)	< 0,001
IIIB	0		0	
IIIC	7,85 (2,35 - 26,21)	< 0,001	5,28 (1,54 - 18,12)	0,0082
<b>GRADO</b>				
I	Referencia		Referencia	
II	1,88 (0,83-4,25)	0,1292		
III	2,41 (0,95-6,13)	0,0647	1,30 (0,80 - 2,11)	0,2932
<b>ESTADO RE</b>				
POSITIVO	Referencia		Referencia	
NEGATIVO	2,03 (0,93 - 4,47)	0,0773	0,94 (0,33 - 2,78)	0,9112
<b>ESTADO RP</b>				
POSITIVO	Referencia		Referencia	
NEGATIVO	2,73 (1,42 - 5,26)	0,0027	2,32 (0,92 - 5,87)	0,076
<b>ESTADO HER2</b>				
POSITIVO	Referencia		Referencia	
NEGATIVO	0,69 (0,27 - 1,78)	0,4466	0,67 (0,25 - 1,80)	0,4316

Tabla 4. Cuatro años de SE y SG según el estadio.

ESTADIO	7º AJCC		8º AJCC		SE A 4 AÑOS (%)		SG A 4 AÑOS (%)	
	Nº	%	Nº	%	7º AJCC	8º AJCC	7º AJCC	8º AJCC
IA	101	36	111	39	96	98.2	97	98.2
IB	10	3,5	79	28	100	93.7	100	93.7
IIA	98	35	58	21	93.9	96.6	92.7	96.6
IIB	40	14	14	5	97.5	78.6	97.5	78.6
IIIA	20	7	4	1,4	85	100	75	50
IIIB	6	2	13	4,6	100	69.2	100	76.9
IIIC	7	2,5	3	1	57.1	66.7	71.4	66.7

Tabla 5. Criterio de información de akaike (aic).

VARIABLES	7º AJCC				8º AJCC			
	HR (IC 95%)	$\chi^2$	P	AIC	HR (IC 95%)	$\chi^2$	P	AIC
EDAD	0,96 (0,921 - 0,999)	4,069	0,044	176,641	0,95 (0,91 - 0,994)	4,9	0,027	173,233
ESTADIO								
I	Referencia							
II	1,34 (0,39 - 4,57)	0,212	0,645		1,75 (0,55 - 5,52)	0,906	0,341	
III	5,02 (1,40 - 18,01)	6,111	0,013		8,17 (2,59 - 25,79)	12,819	<0,0001	

Cuando se ajustó para la edad al momento del diagnóstico, el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC que incluía grado tumoral, RE, RP y estado de HER2 obtuvo un aic más bajo que el 7º sistema de estadificación de AJCC (Tabla 5), lo que sugiere que el 8º AJCC arrojó una información pronóstica más precisa, por lo tanto resultó ser un sistema de estadificación superior.

## DISCUSIÓN

El 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC para el cáncer de mama se basa en el 7º AJCC pero incorpora factores biológicos a una revisión de 238265 pacientes diagnosticados con cáncer de mama desde 2010 a 2011 en la Base de Datos de EE. UU.<sup>5,16</sup> Esta base de estudio poblacional (SEER) examinó 168076 pacientes con cáncer de mama primario, comparó directamente los dos sistemas de estadificación y confirmó que la precisión pronóstica del 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC (que incorpora el grado tumoral, RE, RP

y el HER2 como factores biológicos de estadificación) fue superior al 7º sistema de estadificación de AJCC.

Abdel-Rahman también informó mayor precisión para el 8º sistema de estadificación pronóstica AJCC en comparación con el sistema de estadificación anatómica utilizando la información de la base de datos del SEER.<sup>17</sup>

Analizamos las historias clínicas de 282 pacientes con cáncer de mama primario realizando un seguimiento a 5 años y obtuvimos similares resultados a los publicados.<sup>15,16,17</sup> **1)** En el 7º sistema de estadificación AJCC, el estadio IA tuvo un pronóstico inferior al IB para SE y SG (Tabla 4 y Figura 1). Sin embargo, esta inconsistencia no se reprodujo en el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC. **2)** Las tasas de SE y SG a cuatro años para el estadio IIA eran inferiores al estadio IIB en la 7º AJCC. Esta inconsistencia tampoco se reprodujo en el 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC (Figura 1). **3)** El estadio IIA en el 7º AJCC migró al IB, y este grupo de pacientes tuvo un mejor pronóstico que IIA en el 8º sistema de estadificación pronóstica (Figura 1).

Estudios anteriores más pequeños, incorporaron con éxito el grado tumoral, RE y HER2 para refinar la estratificación de los pacientes con respecto al pronóstico.<sup>5</sup> Otros estudios han incorporado el fenotipo triple negativo (RE, RP y HER2, todos negativos) para eclipsar la estadificación anatómica TNM y al hacerlo, mejoraron la precisión pronóstica de la estadificación del cáncer de mama.<sup>18</sup> El análisis univariado demostró que los pacientes con estadio IIIA tenían un pronóstico inferior al de aquellos con estadio IIIC dentro de la 7º AJCC ( $P < 0.001$ ).

Como se muestra en la Tabla 3, los factores biológicos (exceptuando HER2) fueron factores de riesgo independientes para SE y SG. La evidencia de los resultados que evalúan el 7º sistema de estadificación AJCC (Tabla 4 y Figura 1), demostró la mejor estadificación pronóstica a través de la incorporación de estos factores biológicos en el 8º AJCC.

Se ha sugerido que el nuevo sistema de estadificación modifica el estadio tumoral de los pacientes en forma sustancial (41%), mejorando así la agrupación de pacientes con un pronóstico similar.<sup>14</sup> En nuestro estudio, el 61% de los pacientes fueron reasignados a un estadio diferente usando la 8º AJCC.

Aunque Abdel-Rahman informó resultados similares a nuestro análisis,<sup>17</sup> tampoco informó el fenómeno paradójico demostrado por

Shao y colaboradores,<sup>19</sup> donde los pacientes en estadio IIIA en el 7º sistema de estadificación que migraron al estadio IIA tuvieron un peor pronóstico que los pacientes con estadio IIB en el 8º sistema de estadificación. Sin embargo, el impacto de la terapia dirigida anti HER2 y el uso creciente de la terapia neoadyuvante, particularmente para cáncer de mama HER2 y triple negativo, en el futuro pueden requerir un mayor refinamiento de la estadificación del AJCC.<sup>20</sup>

En el sistema de estadificación pronóstica de AJCC no hubo modificación del estadio IV. Un pequeño estudio retrospectivo identificó que el cáncer de mama en pacientes con M1 triple negativo tenía peor SG que los carcinomas RE positivos y HER2 negativos y sugirió que sería necesario incorporar biomarcadores (RE, RP y HER2) para estadificar y establecer pronóstico también a los pacientes en estadio IV.<sup>21</sup>

Las limitaciones reconocidas de nuestro estudio incluyen la reducida cantidad de pacientes y los datos faltantes, particularmente el puntaje de recurrencia Oncotype Dx®. En la 8º AJCC, los pacientes con T1-2N0M0, RE positivos, HER2 negativos y con un puntaje de recurrencia Oncotype Dx® <11 deben clasificarse como estadio I, dada la fuerte evidencia publicada.<sup>13,22</sup> Sería interesante realizar comparaciones futuras con la base de datos del Registro Cáncer de Mama (RCM) para confirmar este elemento del 8º AJCC.

## CONCLUSIONES

En nuestra serie se observaron como factores de mayor riesgo para alta carga axilar ganglionar residual al grado histológico, Ki-67 y la RC del GC demostró ser de significación en el análisis multivariado. Esta comparación del 8º sistema de estadificación pronóstica de AJCC con el 7º sistema de estadificación utilizando datos de 282 pacientes con cáncer de mama, confirma la mayor precisión pronóstica de la última edición. Sin embargo, los matices de la estadificación modificada, los paneles genómicos y las influencias de las terapias actuales requerirán una reevaluación continua del sistema de estadificación.

## REFERENCIAS

1. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–99. 1072 ◀
2. Carr DT. The manual for the staging of cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(4):491–492. 1073 ◀
3. Koboldt, D., Fulton, R., McLellan, M. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. 1074 ◀
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869–10874. 1075 ◀
5. Yi M, Mittendorf EA, Cormier JN, et al. Novel staging system for predicting disease-specific survival in patients with breast cancer treated with surgery as the first intervention: time to modify the current American Joint Committee on Cancer staging system. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4654–4661. 1076 ◀
6. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1134–1150. 1077 ◀
7. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017;75:284–298. 1078 ◀
8. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–1546. 1079 ◀
9. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153–3158. 1080 ◀
10. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403–410. 1081 ◀
11. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol.* 1993;46(2):189–190. 82 ◀
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717–729. 83 ◀
13. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005–2014. ◀◀
14. Chavez-Macgregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating tumor characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist.* 2017;22(11):1292–1300. ◀
15. Moshirpour M, Far B, Alhaji R. Highlighting the Importance of Big Data Management and Analysis for Various Applications. UK, London: *Springer*; 2017. ◀
16. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303. ◀
17. Abdel-Rahman O. Validation of the 8th AJCC prognostic staging system for breast cancer in a population-based setting. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):269–275. ◀
18. Bagaria SP, Ray PS, Sim MS, et al. Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR, and HER2. *JAMA Surg.* 2014;149(2): 125–129. ◀
19. Shao N, Xie C, Shi Y, Ye R, Long J, Shi H, Shan Z, Thompson AM, Lin Y. Comparison of the 7th and 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging systems for breast cancer patients: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) analysis. *Cancer Management and Research.* 2019;11:1433-1442. 90 ◀
20. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–131. ◀
21. Zombori T, Lehóczy L, Cserni B, Nyári T, Cserni G. Evaluation of anatomic and prognostic stages of breast cancer according to the 8th edition of the TNM staging system – retrospective analysis based on data from deceased patients once diagnosed with breast cancer. *Orv Hetil.* 2017;158(35):1373–1381. ◀
22. Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX recurrence score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(2): 303–310. 93 ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Vidallé, muy lindo su final, es bueno agradecer siempre. Quisiera subrayar los resultados de este trabajo que demuestran la utilidad pronóstica de esta octava edición que incluye grados tumorales, receptores de estrógeno, progesterona y HER-2 con factores de estadificación pero biológicos y no anatómicos como antes. Dado que estos factores biológicos, como dijo, son factores de riesgo independientes de sobrevida específica y sobrevida global. La Dra. mostraba en su estudio como en otros estudios que hay un porcentaje muy importante, en el suyo el 61% de las pacientes fueron reclasificadas según la 8va edición y reasignadas a un estadio diferente, mejorando de este modo la agrupación de pacientes con un pronóstico similar. Finalmente reconocieron como limitaciones de su estudio la reducida cantidad de pacientes y los datos faltantes, particularmente las plataformas genómicas. Eso es algo que mejoraremos en el futuro. En definitiva una vez más, la conclusión de este trabajo pienso que resalta la importancia de estos factores biológicos al reestadificar pacientes según la 8va edición y esto va a favorecer tratamientos más conservadores y específicos y seguramente contribuirá a evitar sobretratamientos. Así que felicitaciones por su trabajo Dra.

**Dr. Cassab:** Te felicito por el trabajo. No era una pregunta sino era una consideración. Esta última edición, la 8va, no hace más que plasmar en una

aplicación la 7ma. agregándole el fenotipo molecular. Hoy sabemos que el cáncer de mama no es una cuestión anatómica, sino que es pura y exclusivamente biológica. Ya lo veníamos haciendo, por ahí no estaba descrito como en la 8va. edición pero no es más que lo que estamos haciendo, recibir el informe con sus factores pronósticos y viendo la biología molecular y en base a eso tomando decisiones pronósticas y terapéuticas.

**Dra. Vidallé:** Si se refería por separado, ahora es como que está incluido.

**Dr. Cassab:** Si bien es un poquito complicado con el tema de la aplicación y empezar a poner todos los valores, pero creo que uno mentalmente ya lo venía haciendo.

**Dr. Uriburu:** Por supuesto que sí. No es más, pero no es más ni menos, porque recategoriza estadios que antes, tal vez, eran más avanzados, en estadios inferiores y con eso sabemos de mejor pronóstico y menos tratamiento. Pero obviamente utilizando en la práctica lo que vos decís, que ya veníamos haciendo.

Les agradezco a todos por su presencia, gracias a las tres presentadoras de los trabajos de esta noche, gracias a todos por su participación que hacen más ricas y amenas estas reuniones. Buenas noches.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Factores predictivos de alta carga residual ganglionar axilar post biopsia de ganglio centinela positiva

*Dra. Priscila Giselle Holub\**,

*Dra. Luciana Sabatini\*\**,

*Dr. Alejandro Di Sibio\*\*\**,

*Dra. Lorena Oillataguerre\**,

*Dra. Soledad Bermudez\**,

*Dra. Cristina Prychodzko\**,

*Dra. Daniela Vecchioni\*, Dr. Luis*

*Gesú\*, Dra. Mariana Castro Barba\*,*

*Dra. Lucila Hansen\*, Dra. María*

*Noel Hernández\*, Dra. Bibiana*

*Fernanda Naso\*, Dr. Gustavo*

*Hauszpigiel\**

## RESUMEN

El estado axilar es un factor pronóstico para los estadios tempranos de cáncer de mama. Existen factores que podrían predecir riesgo de mayor enfermedad axilar. El objetivo es determinar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar (4 o más GNC comprometidos) luego de la BGC positiva. Estudio analítico, observacional, cohorte retrospectiva de pacientes con tumores T1-2, axila clínicamente negativa, a las que se les realizó cirugía conservadora (CC) y BGC con resultado positivo (macro o micro-metástasis) y se les realizó posterior linfadenectomía axilar (LA). Del total de 325 pacientes, 96 tuvieron resultado positivo para metástasis en el ganglio centinela (29,5%) y también se les realizó LA. Se dividió a la población seleccionada en dos grupos según el compromiso de los GNC: Baja carga axilar: 0-3 GNC positivos, y alta carga axilar: 4 o más GNC positivos. Se observaron como factores que demostraron mayor riesgo para alta carga axilar ganglionar residual al grado histológico, Ki-67 y la invasión extracapsular del GC; pero solamente la invasión extracapsular en el GC demostró ser significativa en el análisis multivariado. Probablemente con un mayor número de pacientes otras variables pudieran haber resultado factores de riesgo independiente.

\*Unidad de Mastología Hospital General de Agudos J.M.Penna, GCBA

\*\* Instituto Alexander Fleming

\*\*\*Servicio de Ginecología Hospital Argerich, GCBA

Holub Priscila Giselle. Av. Almagro 406. -1437- Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 011 4911-5555. Correo electrónico: mastologiapenna@gmail.com

## Palabras Clave

Biopsia de ganglio centinela, Linfadenectomía axilar, Ganglio no centinela, Cirugía conservadora, Macrometástasis, Extensión extracapsular microscópica

## ABSTRACT

Axillary status is a prognostic factor for early stages of breast cancer. There are predictive factors that might indicate the risk of greater axillary disease. The aim is to determine which are the independent predictive factors for a high residual axillary nodal burden (four or more non-sentinel lymph nodes involved) after a positive sentinel node biopsy. Retrospective cohort analytic observational study of patients with T1-2 tumors, negative axilla, who underwent breast conserving surgery and sentinel node biopsy with a positive result (macro- or micro-metastasis) and later underwent lymph node dissection. Out of the total 325 patients, 96 got a positive result for metastasis in the sentinel lymph node (29.5%) and also underwent lymph node dissection. The selected population was divided into two groups according to the involvement of NSLNs: Low axillary burden: 0-3 NSLNs, and high axillary burden: 4 or more positive NSLNs. Among the factors found to have a higher risk of high residual axillary nodal burden were the histologic grade, Ki-67 and the extracapsular invasion of the SLN, but only the extracapsular invasion of the SLN was found to be significant in the multivariate analysis. It is likely that with a higher number of patients, other variables might have been independent risk factors.

## Key words

Sentinel node biopsy (SNB), Lymph node dissection (LND), Non sentinel node (NSLN), Breast conserving surgery (BCS), Macrometastasis, Microscopic extracapsular extension (mECE)

## INTRODUCCION

El cáncer de mama es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes en el mundo, junto con el de pulmón y el colorrectal, y el más común entre las mujeres: se estima que hubo 2,08 millones de casos en 2018, representando un 11% del total de casos en todo el mundo. Se considera que una de cada diez mujeres que lleguen a los 80 años desarrollará la enfermedad.<sup>1</sup>

En Argentina, de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia, y con una incidencia de 73 casos cada 100.000 habitantes.<sup>2</sup>

Gracias a los programas de tamizaje, en la actualidad se identifican pacientes con cánceres de mama en estadios tempranos, interrumpiendo la historia natural de la enfermedad y disminuyendo su mortalidad.

El manejo quirúrgico del cáncer de mama primario ha registrado una tendencia cada vez más conservadora, con la consecuente disminución de la morbilidad. Actualmente la cirugía conservadora (CC) es el procedimiento estándar en pacientes con cáncer de mama temprano. El estado axilar se considera un factor pronóstico. La linfadenectomía axilar (LA) ha sido considerada un componente esencial del tratamiento y estadificación del cáncer de mama, pero, a su vez, está asociada a efectos indeseables en el corto y largo plazo.

La biopsia de ganglio centinela (BGC) se ha convertido en el método aceptado de estadificación ganglionar para pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa.<sup>3,4,5,6</sup>

En más del 95% de los casos, una BGC negativa es concluyente para predecir la negatividad del resto de la axila.<sup>7</sup> Debido a esto se ha convertido en el procedimiento convencional para el estudio axilar, demostrando ser una herramienta válida y segura. Con los resultados del estudio ACOSOG Z0011 se ha propuesto en pacientes con cáncer de mama temprano con axila clínicamente negativa y BGC positiva la omisión de la linfadenectomía axilar, con el subsiguiente uso de radioterapia asociada a tratamientos sistémicos adyuvantes.<sup>8,9</sup> Se ha observado al ganglio centinela como único ganglio positivo en la axila en el 40 a 70% de los casos de pacientes tratadas con linfadenectomía axilar.<sup>10</sup>

Diversos estudios<sup>11,12,13,14</sup> sugieren que factores tales como las características del tumor, el número de ganglios centinelas positivos, el tamaño de la metástasis ganglionares, entre otros, podrían permitir predecir el riesgo de mayor enfermedad axilar.

En consecuencia, se podría dividir a los ganglios no centinelas (GNC), en un grupo de baja carga axilar (que incluya hasta 3 GNC positivos), y otro de alta carga (4 GNC positivos o más), y así poder evaluar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar tras una BGC positiva.

Las tasas de recurrencia del cáncer de mama y la supervivencia están significativamente influidas por el estado patológico de los ganglios axilares. El conocimiento de la presencia o ausencia de positividad ganglionar proporciona información pronóstica importante e influye en las recomendaciones para el tratamiento local o regional y/o la terapia sistémica.<sup>15,16</sup>

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es determinar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar (4 o más GNC comprometidos) luego de la BGC positiva en mujeres con cáncer de mama temprano.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama primario intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de Agudos J. M. Penna, en un período comprendido entre enero de 2007 y abril de 2016. Los criterios de selección fueron: sexo femenino, mayores de 18 años de edad, carcinomas T1-2, axila clínicamente negativa, a las que se les realizó cirugía conservadora (CC) y BGC con resultado positivo (macro o micrometástasis) y se les realizó posterior linfadenectomía axilar. Se excluyeron pacientes embarazadas y pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante.

Del total de 325 pacientes a las que se les realizó BGC, 96 tuvieron resultado positivo para metástasis en el ganglio centinela (29,5%) y también se les realizó linfadenectomía axilar. Se dividió a la población seleccionada en dos grupos según el compromiso de los GNC: Baja carga axilar: 0-3 GNC positivos, y alta carga axilar: 4 o más GNC positivos. Esta división es comúnmente aceptada, debido a que pacientes con alta carga axilar, se vinculan con una estrategia de tratamiento adyuvante posterior.

Se evaluaron como factores predictivos de mayor carga axilar: edad, tamaño tumoral, estatus menopaúsico, tipo histológico, grado histológico (G), receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), receptor HER2, Ki-67, invasión linfovascular (ILV), tipo de compromiso tumoral del o los ganglios centinelas (micrometástasis vs. macrometástasis) e invasión extracapsular del ganglio centinela afectado. También se describieron las recurrencias locales y a distancia, y mortalidad según la carga ganglionar axilar residual. En relación al fenotipo molecular por inmunohistoquímica (IHQ) se consideran positivos los RE y RP con 1% o más de células tumorales marcadas y negativos aquellos con menos del 1%. Para el Ki-67 se consideró un nivel de corte de 20% (bajo si era menor a 20% y alto si era mayor o igual a 20%). El estado de HER2 fue considerado positivo (score 3+), negativo (score 0 y 1+) o equivoco (score 2+).<sup>16</sup>

En todas las pacientes se realizó evaluación del estado axilar por examen físico. Para la identificación del GC se utilizó técnica combinada con tecnecio 99 y azul patente al 1%. En el acto quirúrgico, se realizó la inyección subareolar de 1 a 3 ml de azul patente, seguido de masaje mamario. Para la identificación intraoperatoria del GC, se utilizó sonda manual detectora de emisión gamma. Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul y/o con radioactividad aumentada y/o con aferentes linfáticos azules y/o a aquellos considerados sospechosos a la exploración digital intraoperatoria.

Para el estudio intraquirúrgico, los GC se seccionaron en su totalidad en cortes paralelos cada 2 mm perpendiculares al eje mayor, realizándose improntas citológicas de todas las caras, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina. Luego del examen microscópico de las preparaciones obtenidas, todos los tejidos fueron fijados en formol. Para el estudio diferido, los GC fueron incluidos en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semiseriados de cada uno de los tacos, seguido de tinción con hematoxilina-eosina. Se definió como macrometástasis a aquellas que eran mayores a 2 mm y; como micrometástasis al volumen mayor a 200 células o 0,2 mm pero  $\leq$  2 mm, de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee on Cancer.<sup>17</sup> La ruptura capsular (RC) fue evaluada considerando la presencia o ausencia de la misma, sin tener en cuenta el tamaño de la extensión capsular.

Si el GC fue informado como positivo en el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se completó la LA en el mismo acto quirúrgico. Si el GC fue positivo en el estudio anatomopatológico diferido, la LA se completó en un segundo tiempo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon, chi cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera. Para analizar el efecto de cada variable, se utilizó el modelo de regresión logística, primero en un análisis univariado y luego ajustando las variables “paso a paso” en modelos de regresión multivariada. En el “modelo final” fueron incluidas aquellas variables que mostraron un nivel de significancia  $<0,05$  en el análisis univariado, aquellas que resultaron factores confundidores de efecto (cuando modificaban el OR de la variable de interés en 20% o más), y aquellas consideradas biológicamente relevantes. La predicción del evento “4 o más ganglios axilares no centinelas positivos” en relación a cada factor de riesgo evaluado se informó como odds Ratio (OR), con sus respectivos IC95%; y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ . Además, se evaluó la performance del modelo respecto de su calibración mediante el test de Hosmer Lemeshow (considerando un adecuado grado de acuerdo entre el evento real y la predicción del modelo si el valor de  $p$  era mayor a 0,05). Para analizar la asociación entre alta carga residual ganglionar axilar y recidiva locorregional, a distancia y mortalidad se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox y estas fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank.

## RESULTADOS

Del total de pacientes con BGC evaluadas, 96 fueron positivas. En 53 casos (55,21%; IC 95%=44,71-65,37%) el/los GC fueron los únicos ganglios positivos, es decir no hubo GNC positivos. Por otro lado, en 43 casos (44,79%; IC95%=34,62-55,28%) se detectaron al menos uno (o más) GNC metastásicos al completar la linfadenectomía axilar. Se dividió a la población según el compromiso de los ganglios no centinelas en dos grupos. En el grupo de baja carga axilar (0-3 GNC positivos) se hallaron 77 casos (80,21%; IC95%=70,83-87,64%). En el grupo de alta carga axilar (4 o más GNC positivos) se encontraron 19 casos (19,79%; IC95%=12,35-29,16%).

Las características clínicas y anatómo-patológicas de ambos grupos se detallan en la Tabla I. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar la edad de las pacientes, el tamaño tumoral y el estatus menopáusico; con una edad promedio en el grupo de baja carga axilar de 57,8 años vs. 58,6 años en el grupo de alta carga y un tamaño tumoral (mediana) de 22 mm vs 20 mm (en baja carga axilar vs alta).

**Tabla 1. Características clínicas y anatómo-patológicas de ambos grupos según carga ganglionar axilar residual.**

Variables	Carga ganglionar axilar residual		Valor p
	0-3 GNC positivos	≥ 4 GNC positivos	
Edad, media ± DS	57,83 ± 12,31	58,68 ± 12,97	0,7894
Estatus menopáusico, n (%)			
Menopausia	58 (77,33)	14 (73,68)	0,474
Premenopausia	17 (22,67)	5 (26,32)	
Desconocido	2	-	
Tamaño clínico, mediana (RIC)	22 (15-30)	20 (15-25)	0,4688
Histología, n (%)			
Ductal Invasor	60 (78,95)	17 (89,47)	0,433
Lobulillar invasor	6 (7,89)	2 (10,53)	
Tubular	9 (11,84)	0 (0)	
Mucinoso	1 (1,32)	0 (0)	
Desconocido	1	-	
N° GC extraídos, mediana (RIC)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,3560
Ganglios centinelas positivos			
Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,9351
1 GC positivo	55 (71,43)	14 (73,68)	0,9291
2 GC positivos	13 (16,68)	2 (10,53)	0,7409
N° GNC, mediana (RIC)	15 (10-17)	14 (12-19)	0,5521
Tamaño de la metástasis del GC, n (%)			
Micrometástasis	9 (11,84)	0 (0)	0,2758
Macrometástasis	67 (88,16)	18 (100)	
Desconocido	1	1	
Compromiso capsular GC, n (%)			
Sin invasión extracapsular	58 (76,32)	6 (33,33)	0,0012
Con invasión extracapsular	18 (23,68)	12 (66,67)	
Desconocido	1	1	
Tamaño AP, mediana (RIC)	22 (19-30)	20 (15-40)	0,7882
Tamaño AP, n (%)			
Hasta 3 cm	63 (81,82)	13 (68,42)	0,164
Mayor a 3 cm	14 (18,18)	6 (31,58)	
Grado histológico, n (%)			
Grado 1-2	73 (97,33)	16 (84,21)	0,054
Grado 3	2 (2,67)	3 (15,79)	
Desconocido	2	-	
CIE, n (%)			
Ausente	65 (85,53)	14 (73,68)	0,184
Presente	11 (14,47)	5 (26,32)	
Desconocido	1	-	
ILV, n (%)			
Ausente	45 (58,44)	13 (68,42)	0,426
Presente	32 (41,56)	6 (31,58)	
Receptor Estrógeno, n (%)			
Positivo	59 (80,82)	17 (89,47)	0,305
Negativo	14 (19,18)	2 (10,53)	
Desconocido	4	-	

La distribución de los tipos histológicos también fue similar entre los grupos. En el grupo de baja carga axilar fueron: 60 casos ductales, 6 lobulillares, 9 tubulares y 1 mucinoso y en el grupo de alta carga axilar 17 casos fueron tumores ductales, y 2 lobulillares.

El Ki-67 fue considerado alto cuando el valor era mayor o igual al 20%. En este aspecto, el 75% de las pacientes con alta carga axilar residual presentaron Ki-67 alto y solo el 34,38% entre las que prestaban baja carga, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Al evaluar el grado histológico, se observó una tendencia, donde las mujeres con alta carga axilar residual presentaron un 15,79% de tumores de alto grado y las que tenían baja carga axilar un 2,67%.

Al clasificar y comparar los tumores según el subtipo molecular, el componente intraductal extenso y la ILV, no se observaron diferencias entre los grupos.

Dado que ninguna de las 9 pacientes con micrometástasis en los ganglios centinela habían presentado 4 o más GNC afectados en el vaciamiento axilar, la variable tipo de compromiso tumoral del/los ganglios cen-

Receptor Estrógeno, n (%)			
Positivo	59 (80,82)	17 (89,47)	0,305
Negativo	14 (19,18)	2 (10,53)	
Desconocido	4	-	
Receptor Progesterona, n (%)			
Positivo	50 (68,49)	15 (78,95)	0,277
Negativo	23 (31,51)	4 (21,05)	
Desconocido	4	-	
Ki-67, n (%)			
< 20%	21 (65,63)	2 (25)	0,047
≥ 20%	11 (34,38)	6 (75)	
Desconocido	45	12	
Her2-neu, n (%)			
Negativo	60 (86,96)	15 (88,24)	0,626
Sobre-expresado	9 (13,94)	2 (11,76)	
Desconocido	11	2	
Subtipo (IHQ), n (%)			
Luminal A	35 (47,95)	11 (57,89)	0,630
Luminal B	22 (30,14)	6 (31,58)	
Her2 sobre-expresado	9 (12,33)	2 (10,53)	
Triple negativo	7 (9,59)	0 (0)	
Desconocido	4	-	

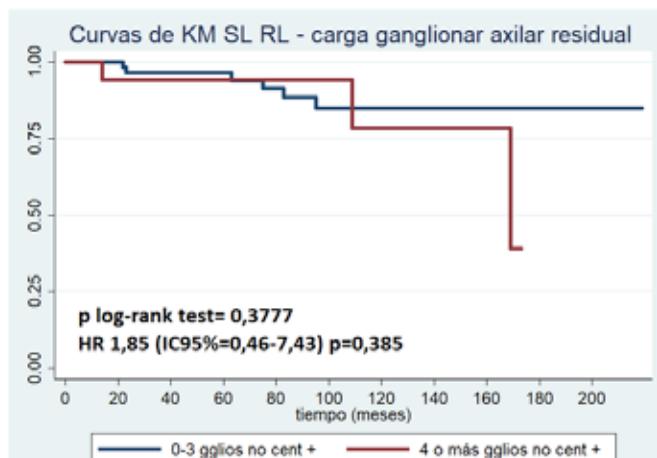
tinelas (micrometástasis vs. macrometástasis) no pudo ser evaluada como factor predictivo de mayor carga axilar.

En el análisis univariado resultaron factores de riesgo para alta carga axilar ganglionar residual la presencia de ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,44 (IC95%=1,77-16,67; p=0,003) y grado histológico 3 (vs. 1-2) con un OR de 6,87 (IC95%=1,05-44,36); y se observó una "tendencia" en aquellas pacientes con tumores con Ki-67 ≥ 20%, con un OR de 5,72 (IC95%=0,99-33,24; p=0,052).

DS: desvió estándar, RIC: rango inter-cuartilo, GC: Ganglio centinela, GNC: ganglio no centinela, AP: anatomía patológica, IHQ: Inmunohistoquímica, ILV: Invasión linfovascular, CIE: Componente intraductal extenso.

En el análisis multivariado, ajustado por grado histológico (3 vs. 1-2), tamaño tumoral (≥ 3cm vs. < 3 cm), estatus menopáusico y subtipo según IHQ, sólo se mantuvo como factor de riesgo independiente para mayor carga axilar residual la presencia de ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,67 (IC95%=1,44-22,23) con un valor de p de 0,013 (Hosmer Lemeshow, p=0,2936).

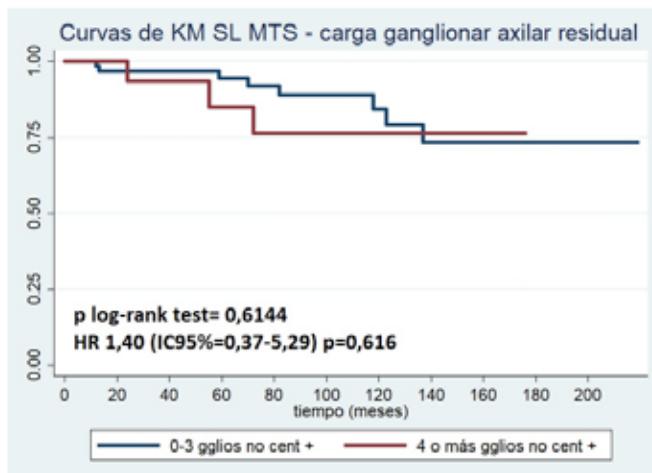
**Grafico 1. Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia libre de recidiva loco-regional según carga axilar residual**



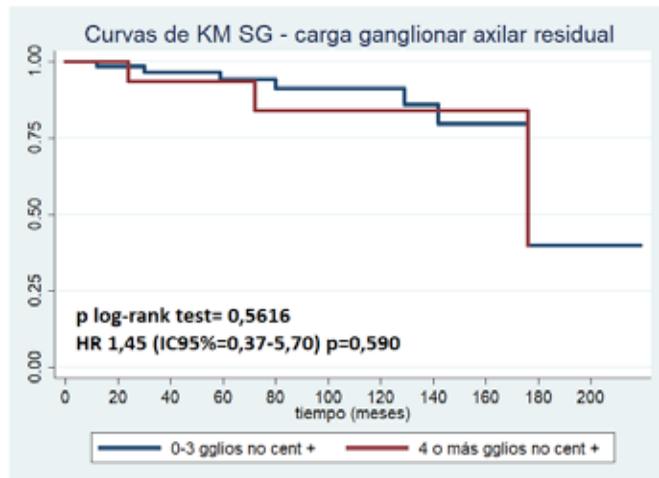
El porcentaje de pacientes que presentaron ganglios centinelas con ruptura capsular entre las que tuvieron alta carga residual ganglionar axilar fue de 66,67% (IC95%=39,75-87,15%) vs. 26,86% (IC95%=17,10-39,30%) entre las que tuvieron 3 o menos ganglios no centinelas afectados (p=0,002).

Si bien no era el objetivo principal de este trabajo, se describe que en el grupo de mayor carga axilar residual se observaron mayores tasas de incidencia de recidiva local, a distancia y mortalidad con más eventos por personas-año en seguimiento aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p log-rank

**Grafico 2. Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia libre de recidiva a distancia según carga axilar residual**



**Grafico 3: Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia global según carga axilar residual**



test para recidiva local de 0,3744, para recidiva a distancia de 0,6144 y para mortalidad de 0,5616 respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento entre los grupos ( $p=0,9731$ ) con una mediana de tiempo de seguimiento de 75 meses (RIC 23-113) en el grupo de pacientes con 0-3 GNC positivos vs. 72 meses (RIC 24-176) en el otro grupo (ver gráficos 1, 2 y 3). De todos modos, estas diferencias no pudieron ser analizadas para la toma de conclusiones dada la baja ocurrencia de estos eventos durante el seguimiento, lo que hace que no se alcance un mínimo poder estadístico aceptable en estas comparaciones y solo fueron descriptas como parte de los resultados.

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la oncología quirúrgica fue progresando hacia procedimientos menos agresivos, sin que ello implique un detrimento en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. El estudio axilar mediante la técnica de BGC en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa es el método aceptado actualmente para la estadificación axilar. En muchos casos el GC es el único compro-

metido. En nuestra serie de 96 casos de pacientes con BGC positiva, el/los GC fueron los únicos positivos en 53 casos (55,2%), y en 43 casos se detectaron otros GNC metastásicos al completar la linfadenectomía axilar. Estos datos son similares a los hallados en estudios nacionales, como el trabajo del Hospital Fernández del año 2017<sup>11</sup> donde reportan que del total de 119 casos, el GC fue el único afectado en el 46,2%, implicando persistencia de enfermedad residual una vez finalizada la BGC en 53,8% de los casos. En el estudio publicado por el Hospital Austral del año 2011<sup>18</sup> en un porcentaje elevado de casos no se evidencia enfermedad en el resto de los ganglios axilares (55%). Otros estudios internacionales muestran porcentajes similares como el ensayo de Rahusen,<sup>19</sup> donde el 49% de las pacientes presentaron

GNC positivos, y el de Viale,<sup>14</sup> donde la prevalencia de metástasis en GNC fue del 39,4% (484 de 1228 pacientes).

Con la aparición de los datos obtenidos en el ensayo multicéntrico ACOSOG Z0011, se inició un cambio de paradigma en el manejo quirúrgico de la axila. Giuliano logró demostrar la ausencia de beneficio de la linfadenectomía, tanto en supervivencia global como en control local, en pacientes con BGC positiva para macrometástasis (hasta 2 ganglios), en el contexto de cáncer de mama temprano asociado al uso de terapias adyuvantes.<sup>6</sup> Como consecuencia de esto, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>26</sup>, contempla la posibilidad de evitar la linfadenectomía axilar en casos en los que se reúnan los criterios de selección del estudio ACOSOG Z0011: T1 o T2, 1 o 2 ganglios positivos, cirugía conservadora y radioterapia planificada. El éxito del enfoque ACOSOG Z0011 se basa en una carga limitada de enfermedad que permanece en la axila después de la linfadenectomía: sólo el 27% de los pacientes asignados al azar a LA tenían enfermedad ganglionar adicional. La bibliografía también reporta<sup>6</sup> que un 14% de las pacientes habían tenido alta carga axilar (4 o más GNC positivos), en comparación con nuestro trabajo, donde se evidencia un 19,7% de las pacientes en dicho grupo. En nuestro estudio buscamos identificar a las pacientes con alta carga residual axilar y determinar cuáles son los factores que implicarían una peor evolución si no se procediera a la LA.

Del análisis univariado de nuestros casos, los parámetros que no se asociaron significativamente a una mayor probabilidad de compromiso de 4 o más GNC fueron: el tipo histológico; la edad de la paciente; el estatus menopáusico, la presencia de receptores de estrógeno y progesterona; sobreexpresión de HER-2, el tamaño tumoral, ni la ILV. Sin embargo el estudio de Katz<sup>20</sup> concluye que la histología lobulillar y la ILV sí forman parte de los factores que se asocian con alta carga residual ganglionar. Esto puede deberse a que el estudio de Katz evaluó a 224 pacientes y nosotros a 96, con el subsiguiente menor poder estadístico para encontrar diferencias.

En nuestro trabajo resultó un factor de riesgo para alta carga axilar ganglionar residual la presencia de grado histológico 3 (vs. 1-2) con un OR de 6,87. El grado histológico es uno de los factores pronóstico más importantes para determinar el comportamiento biológico y una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes. En el trabajo del Hospital Italiano del año 2019<sup>21</sup>, las mujeres con tumores grado 3 fueron las que más compromiso axilar presentaron, correspondiendo al 24,2% del total (p=0,03). Este dato

concuerta con el del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, a través de su base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), el cual demostró que las pacientes con grado histológico 3 tuvieron un riesgo de más del doble de enfermedad ganglionar y a distancia.<sup>22,23</sup>

El Ki-67 es un indicador de diferenciación tumoral y crecimiento. En nuestra serie se observó una “tendencia” en aquellas pacientes con tumores con Ki-67 mayor o igual de 20%, con un OR de 5,72. Bader<sup>24</sup> en un estudio encontró que el 40,9% de las pacientes con expresión alta de este índice presentaron mayor frecuencia de metástasis ganglionares axilares. Si bien las guías actuales no consideran al Ki-67 como un factor pronóstico aislado, resultó llamativo el hallazgo de la relación entre este biomarcador elevado y el compromiso ganglionar, contrariamente a lo publicado en múltiples series en las que se analizó esta asociación.<sup>25</sup> Por otro lado, NCCN<sup>26</sup> y la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>27</sup> no recomiendan el análisis rutinario del Ki-67.<sup>28</sup>

Diversos estudios demuestran que la linfadenectomía axilar no mejora la supervivencia global ni el control local en aquellas pacientes con BGC positiva para micrometástasis.<sup>29,30,31</sup> En nuestra serie, ninguna de las 9 pacientes con micrometástasis en los ganglios centinela habían presentado 4 o más ganglios no centinelas afectados en el vaciamiento axilar (grupo de alta carga axilar). En el ensayo de Viale<sup>14</sup> del total de 1228 pacientes incluidas, 116 (9,4%) presentaban células tumorales aisladas, 318 (26%) micrometastasis y 794 (64,6%) macrometastasis. No hallaron ninguna diferencia significativa en el riesgo de metástasis adicionales en pacientes con células tumorales aisladas o micrometástasis en el GC.

En el análisis multivariado sólo se mantuvo como factor de riesgo independiente para alta carga axilar residual la ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,67. En diversos estudios se ha publicado que en pacientes con GC positivo, la ruptura capsular es un predictor de mal pronóstico.<sup>32,33</sup>

Resultados similares al de nuestro trabajo, han sido publicados por diversos autores, como el trabajo del Hospital Fernández, donde se observó un OR de 7,25.<sup>11</sup> En el meta-análisis de Degnim y cols., se evaluaron 11 trabajos que involucraban 1535 casos y evidenciaron los siguientes factores predictivos: tamaño tumoral mayor a 20 mm, ILV, metástasis en GC mayor a 2 mm, invasión extracapsular y más de un GC positivo.<sup>34</sup> Asimismo en un ensayo de Morrow<sup>35</sup> que incluyó 1109 pacientes con cáncer de mama pT1-2, cN0 con uno o dos GC

positivos, se identificaron cuatro o más ganglios positivos adicionales en la disección axilar en el 21% de los pacientes con RC en el GC, en comparación con el 3% sin RC.

Sin embargo, en su más reciente publicación, Morrow<sup>36</sup> establece que la presencia de RC no se considera una indicación de linfadenectomía de rutina. En el estudio compararon los resultados de pacientes con uno o dos GC positivos con y sin RC, tratados con BGC (n = 685). En este trabajo, la RC se identificó en 210 (31%) pacientes, con un seguimiento de 41 meses. La tasa de recurrencia axilar a cinco años fue del 1,6% y no difirió según la RC (2,3% vs. 1.3%; p = 0.84). Tampoco se observaron diferencias en las tasas de recurrencia local (p = 0,08) o a distancia (p = 0,1) de acuerdo a la presencia de RC.

Beriwal y cols.<sup>37</sup> en el análisis de 201 pacientes que fueron sometidas a BGC positiva, con posterior LA, hallaron 34 pacientes que presentaban alta carga ganglionar axilar. En el análisis multivariado concluyeron, al igual que en nuestro trabajo, que la RC era un factor de riesgo significativo.

En un seguimiento medio de 9,25 años del estudio ACOSOG Z0011<sup>8</sup>, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local (p = 0,11) o regional (p = 0,45). Una de las principales críticas al ACOSOG está vinculada al “perfil de bajo riesgo” de las pacientes incluidas en el estudio, en cuanto a tamaño tumoral, edad de las pacientes, positividad de receptores hormonales, entre otras características. En el presente trabajo evaluamos si factores de “perfil de alto riesgo” podrían influir en la alta carga de enfermedad residual axilar. La bibliografía reporta<sup>8,38</sup> que ni el estado premenopáusico, ni tumores T2, ni el perfil molecular de alto riesgo deberían ser motivo de no realizar de-escalamiento del tratamiento quirúrgico axilar.

## CONCLUSIONES

En nuestra serie se observaron como factores de mayor riesgo para alta carga axilar ganglionar residual al grado histológico, Ki-67 y la RC del GC demostró ser de significación en el análisis multivariado. Probablemente con un mayor número de pacientes, otras variables podrían haber resultado factores de riesgo independiente. Esto demuestra que es necesaria mayor investigación sobre este tema. Asimismo expresa la marcada magnitud de la invasión extracapsular

del GC como factor de riesgo para mayor compromiso axilar en los GNC, que incluso pudo ser observada en una serie pequeña de menos de 100 pacientes.

## REFERENCIAS

1. Ferlay, J et al. GLOBOCAN 2018 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.f>. ◀
2. Instituto Nacional del Cáncer. Acerca del cáncer: estadísticas en Argentina, incidencia. Available at: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/>. ◀
3. Giuliano AE, Kirgan, DM, Guenther, JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Annals of Surgery*, 1994; 220:391-98. ◀
4. Krag, DN, Weaver, DL, Alex, JC, Fairbank, JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*, 1993; 2:335-39. ◀
5. Veronesi, U, Paganelli, G, Galimberti, V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997; 349:1864-67. ◀
6. Giuliano, A McCall, L, Beitsch, P et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2010; 252:426-433. ◀◀
7. Veronesi, U Galimberti, V, Paganelli, G et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3.548 cases. *European Journal of Cancer*, 2009; 45:1381-1388. ◀
8. Giuliano, A Hunt, K, Ballman, K, et al. Ten year survival results of Acosog Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34. ◀◀
9. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consenso de Enfermedades Oncológicas. Consenso sobre Ganglio centinela positivo en estadios iniciales de cáncer de mama. 2018. ◀
10. Rivadeneira, DE, Simmons, RM, Christos, PJ, Hanna, K, Dalym JM, Osborne, MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. 2000; 191:1-6. ◀
11. Leroux, MF, Marchetta, Barchuk, S et al. Factores predictivos histológicos e inmunohistoquímicos de metástasis en ganglio no centinela en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo. *Revista Argentina de Mastología*, 2017; 36(131):24-37. ◀◀◀
12. Isetta, J, Candás, G, García, A et al. Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Revista Argentina de Mastología* 2012; 113(31):403-413. ◀
13. Turner RR, Chu, KU, Qj, K et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89:574-81. ◀
14. Viale, G, Maiorano, E, Pruneri, G et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2):319-325. ◀◀◀
15. Fisher, B, Bauer, M, Wickerham, L et al. Relation of number of positive axillary nodes to prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9):1551-1557. ◀
16. Burstein, H, Colleoni, M, Curigliano, G et al. Primary Therapy of early breast cancer Evidence, Controversies,

Consensus 14th St.Gallen International Breast Cancer Conference. *The Breast*. 2019; 11:8-12. ◀◀

17. Hortobagyi, G, Connolly, J, D Orsi C et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual; Eighth edition, *American College of surgeons* 2017. ◀

18. Beccar Varela, E, McLean, I, Mosto, J et al. Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axila. Experiencia del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mastol* 2011; 108(30):349-358. ◀

19. Rahusen, F, Torrenga, H, van Diest, P et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136:1059-1063. ◀

20. Katz, A, Niemierko, A, Gage, I et al. Factors associated with involvement of four or more axillary nodes for sentinel lymph node-positive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 65(1):40-44. ◀

21. Hobaica, N, Vivacqua, M, Cerda, M et al. Cáncer de mama T1a y T1b: factores pronósticos de compromiso axilar. *Revista Argentina de Mastología* 2019; 38(138):35-44. ◀

22. Rosenberg, JL, Chia, YL, Plevritis, S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the US SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:47-54. ◀

23. Schwartz, AM, Henson, DE, Chen, D, Rajamarthandan, S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the sEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:1048-1052. ◀

24. Bader, AA, Tio, J, Petru, E et al. T1 breast cancer: Identification of patients at low risk of axillaries lymph node metastases. *Breast Cancer Res and Treat* 2002; 76:11-17. ◀

25. Sturla, O, Frascaroli, C, Santiso, N et al. Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del Ki67. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36(133):101-115. ◀

26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020. ◀◀

27. Lyman, G, Somerfield, M, Bosserman, L, Perkins, C, Weaver, D, Giuliano, A. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2016; (34): 1-4. ◀

28. Petrelli, F, Viale, G, Cabiddu, M, Barni, S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2015,153(3):477-479. ◀

29. Krag, DN, Anderson, SJ, Julian, T et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the nsAbp B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 10:927-933. ◀

30. Mansel, R, Fallowfield, L, Kissin, M et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: *The almanac Trial jnci* 2006; 98(9):599-609. ◀

31. Galimberti, V, Cole, B, Zurrada, S et al. Axillary dissection vs. axillary no dissection in patients with sentinel node micrometastasis (ibcsG 23-01): a phase III randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:297-305. ◀

32. Bucci, JA, Kennedy, CW, Burn, J et al. Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001; 10(3):213-219. ◀

33. van la Parra, RF, Peer, P, Ernst, M, Bosscha, K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol* 2011; 4(37):290-297. ◀

34. Degnim, A, Griffith, K, Sabel, M et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. A metaanalysis. *Cancer* 2003; 98(11):2307-2315. ◀

35. Gooch, J, King, T, Eaton, A. The Extent of Extracapsular Extension May Influence the Need for Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1–T2 Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(9): 2897–2903. ◀

36. Barrio, A, Downs-Canner, S, Edelweiss, M et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1617-1624. ◀

37. Beriwal, S, Soran, A, Kocer, B et al. Factors That Predict the Burden of Axillary Disease in Breast cancer patients with a positive sentinel node. *American Journal of Clinical Oncology*, 2008; 31(1):34-38. ◀

38. Mamtani, A, Patil, S, Kimberly, J et al, Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases, *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3481–3486. ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Holub, muy linda, muy prolija su presentación. Me pareció muy interesante los factores que evaluaron y cómo claramente les dio significativa la diferencia en cuanto a compromiso extracapsular, al alto grado histológico, a Ki-67 alto, fue una diferencia significativa. Es importante, eso a veces nos ayuda a definir conductas cuando estamos con alguna duda en avanzar en la cirugía, a pesar de que esto no es tan reproducible en distintos laboratorios si no están recomendados como estándar en el mundo. Sin embargo ustedes no vieron diferencias significativas en cuanto a la invasión linfovascular. Si me permite comentar, nosotros con el investigador principal, el Dr. Isetta aquí presente, en el 2012 en el Hospital Británico publicamos una experiencia similar sobre más de 1.300 casos de biopsia de ganglio centinela donde alrededor del 20% habían sido positivos, alrededor de 270 y tantos casos. Nuestros factores independientes significativos de ganglio no centinela positivos habían sido precisamente la invasión linfovascular que a ustedes tal vez no les dio, pero bueno a algunos trabajos les dan los factores y a otros por ahí no tantos. El otro factor fue la macrometástasis versus micrometástasis, esto parece evidente, ustedes con pocos casos, decían que no podían haber sacado la conclusión y un factor curioso que nos dio significativo de presencia de ganglios no centinela positivo había sido la presencia de todos los ganglios centinelas positivos. Esto independientemente del número de ellos versus la presencia de algún ganglio centinela negativo. Es decir que tenía más riesgo de tener ganglio no centinela positivo aquel caso que tenía 2 positivos de 2 que aquel que tenía 2 positivos de 3. Ese era un factor, nosotros no hallamos diferencia en cuanto a Ki-67 y tampoco en la invasión extracapsular. Pero me parece evidente que sí, a pesar de que es interesante lo último que mencionaba de los trabajos de la Dra. Morrow de los últimos años en donde dice que a pesar de eso ella no veía mayor riesgo de recidiva local, por

la simple presencia de la invasión extracapsular y empiezan a barajarse factores como la magnitud de esa invasión extracapsular en cuanto sea mayor o menor y en base a eso asociarse a mayor o menor riesgo de recidiva local.

**Dr. Cassab:** Muy lindo el trabajo, me gustó mucho, bastante bien ordenado. Lo único que yo quería hacer era nada más que unas consideraciones. En el título del trabajo dice factores predictivos de alta carga residual en cáncer de mama temprano y hablamos de más de 4 ganglios o sea que ya pasaríamos a un estadio 3 y no sé si es un estadio temprano. Después, pacientes clínicamente negativas tenían un 20% de alta carga ganglionar, también eso por ahí llama la atención, si bien uno cuando la axila clínicamente es negativa puede tener un 20% de falsos negativos en la clínica pero llama la atención que haya un 20% en la clínica negativa y que después tengan una alta carga ganglionar. La otra consideración que comentaste bien sobre la ruptura capsular, que no es indicación de la linfadenectomía axilar y que no hay cambios en la sobrevida global, seguramente debe estar incluido esto o influenciado porque son pacientes que cuando tienen ruptura capsular van a radioterapia axilar, entonces quizás por eso no haya un ganglio en la sobrevida. Eso quería comentar nomás.

**Dra. Holub:** Sí, es cierto lo de la radioterapia que hoy en día quisimos citar el último trabajo de Monica Morrow que dice que la ruptura sola extracapsular no es indicación de linfadenectomía porque justamente con la radioterapia y el resto de los tratamientos adyuvantes correspondientes estaría suficiente. Gracias por los comentarios.

**Dr. Hauszpiigel:** Respecto de lo que comentó el Dr. Cassab de un 20% de axilas con alta carga a nivel axilar hay que considerar que es un 20% dentro de las que tenían ganglio centinela positivo, no un 20% de todas las operadas con ganglio centinela que eran axila clínicamente negativa. Ese 20%

dentro de las 96 que dieron ganglio centinela positivo, no dentro de las más de 300 que se hizo biopsia de ganglio centinela. Eso para responder específicamente a ese punto y después quería hacer un comentario general a propósito de qué fue lo que nos motivó a hacer este trabajo. Esto viene a cuento de que en el momento que estuvimos tratando de confeccionar el Consenso de Ganglio Centinela Positivo hubo muchas discusiones, muchas dudas e incluso a posteriori de haberse publicado el Consenso, había muchas dudas sobre si esto era para todas las pacientes, si el Z0011 había demostrado que no había beneficios de hacer la linfadenectomía con hasta dos ganglios positivos porque era un grupo muy seleccionado de pacientes de muy buen pronóstico y quizás en nuestro medio esto iba a ser distinto y tal vez nos estábamos aventurando a dejar a las pacientes con una enfermedad que les iba a traer una consecuencia en su supervivencia a largo plazo, entonces había muchas dudas sobre si habría que hacerlo o aplicarlo a mujeres jóvenes, premenopáusicas o a las que tuvieran fenotipos triple negativo o HER-2 positivo, o a las que tuvieran tumores E2. Todos esos factores los estudiamos y ninguno dio mayor riesgo de tener una alta carga ganglionar axilar residual. Obviamente como en el Z0011 había ganglios no centinela positivos pero en ninguno de esos factores que se suponía que podían hacernos temer que quizás estábamos incluyendo una paciente incorrecta, demostró que haya alguno de esos factores que nos digan que no hay que aplicar los criterios del Z0011. Entonces todos esos factores que pensábamos: mujeres jóvenes, tumores un poco más grandes, con los fenotipos más agresivos, no influyen para nada.

**Dr. Billinghamurst:** Yo no me quedo tranquilo, por más que por ahí tenga menos riesgo de recurrencia local en menos ganglios, pero una paciente con ruptura capsular en ganglio centinela ¿Se lo saco? Yo no me quedo tranquilo, por más que me digas que después, a largo plazo uno tenga menos posibilidades que tenga complicaciones, cuando uno ha visto complicaciones y recurrencias axilares son muy difíciles de solucionar y la calidad de vida de la paciente es pésima. Por eso ¿se quedan tranquilos ustedes dejando el resto de los ganglios cuando hay ruptura capsular en ganglio centinela?

**Dra. Holub:** Nosotros en nuestro trabajo con este n de pacientes nos dio que es realmente, en el análisis multivariado, un factor de alto riesgo. Quisimos poner el trabajo de Monica Morrow que por eso empezamos con esa discusión para decir lo último del 2020. Actualmente si la paciente tiene ruptura capsular no hacemos el vaciamiento y hacemos el tratamiento adyuvante correspondiente. La radioterapia y la adyuvancia correspondiente que requiera la paciente.

**Dra. Rafailovici:** Quería comentar del Z0011 que en realidad ellos irradiaron casi un 20% de las pacientes, no explican bien cuáles eran los factores de riesgo clínicos o anatomopatológicos que los llevaron a irradiarlos, pero cuando evaluamos los resultados del Z0011, porque salió el tema hoy, yo creo que tenemos que tener en cuenta que un 20% se irradió en las áreas ganglionares.

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Rafailovici por su comentario, muchas gracias Dra. Holub por su presentación. Felicidades.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Cambios en el perfil inmunohistoquímico pre y post neoadyuvancia en cáncer de mama. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires.

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

## RESUMEN

### Introducción

Actualmente la quimioterapia neoadyuvante ha ampliado sus indicaciones en el tratamiento del cáncer de mama. Se observó variabilidad en la expresión de biomarcadores postneoadyuvancia que pueden acompañarse de cambios en el tratamiento adyuvante.

### Objetivos

El objetivo principal fue evaluar la variabilidad de biomarcadores pre y post neoadyuvancia. Los objetivos secundarios fueron determinar qué subtipo inmunohistoquímico tumoral alcanzó más frecuentemente la respuesta patológica completa (PCR), si la variación en los biomarcadores derivó en un cambio de inmunofenotipo y posteriormente en una modificación del tratamiento adyuvante.

### Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que realizaron neoadyuvancia

\* 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 Anatomía Patológica. Hospital Británico de Buenos Aires.

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

Dr. Juan Luis Uriburu. Jefe del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires.  
Perdriel 74. CABA.  
Correo electrónico:  
juriburu@hbritanico.com.ar

en el servicio de mastología del Hospital Británico de Buenos Aires entre enero 2009 y junio 2019.

## Resultados

Se incluyeron 127 pacientes. La variabilidad observada para receptores de estrógeno (RE) fue de 7,6%, resultando no estadísticamente significativo. Para receptores de progesterona (RP) fue de 28,3% y para HER2 fue de 13,1%, estos cambios fueron estadísticamente significativos. El inmunofenotipo tumoral que alcanzó más frecuentemente la PCR fue el grupo RH-/HER2+. Hubo cambios en el inmunofenotipo tumoral en 17 casos y modificaciones al tratamiento adyuvante en 5 de estos.

## Conclusiones

En este estudio observamos una variabilidad estadísticamente significativa en la expresión de RP y HER2 posteriormente al tratamiento neoadyuvante. En cambio la variabilidad de RE no es estadísticamente significativa. Estos cambios determinan modificaciones en el inmunofenotipo tumoral y en el tratamiento adyuvante en el 29,4% de estos casos (5,4% del total de la serie), justificando la reevaluación de biomarcadores en la pieza quirúrgica. La tasa de PCR fue del 27,6%. Se observó con mayor frecuencia en el grupo RH-/HER2+ alcanzando un valor de 83,3%.

## Palabras Clave

Neoadyuvancia, receptores hormonales, her2, variabilidad, respuesta patológica completa, adyuvancia

## ABSTRACT

### Introduction

Nowadays neoadjuvant chemotherapy has extended its indications in breast cancer treatment. A variation in tumoral biomarker expression has been observed after neoadjuvant treatment, this can be accompanied by a modification in adjuvant treatment.

## Objetives

To evaluate the variability in biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy. To observe which immunohistochemical subtype reached most frequently pathologic complete response, to determine if changes in biomarkers derived in a change in adjuvant treatment.

## Material and method

This is an observational retrospective study on patients with breast cancer diagnosis who underwent neoadjuvant chemotherapy in Buenos Aires British Hospital between 2009 and June 2019.

## Results

The variability observed for estrogen receptor was 7,6%, not statistically significant; For progesterone receptor was 28,3%, for HER2 13,1%, these modifications were statistically significant. Pathologic complete response was achieved most frequently by RH-/HER2+ carcinomas. We observed changes in subtype in 17 cases and modifications to adjuvant treatment in 5 cases

## Conclusions

In this study we observed modifications in progesterone receptors and HER2 expression before and after neoadjuvant treatment, these were statistically significant. The modifications in estrogen receptors expression were not statistically significant. They led to changes in tumoral subtype and in the adjuvant treatment in 29,4% of the cases. This justifies retesting tumoral biomarkers after the neoadjuvant setting. The rate of pathologic complete response was of 27,6%, mainly given by RH-/HER2 + tumors.

## Key words

Neoadjuvant chemotherapy, hormonal receptors, variability, her2, pathologic complete response, adjuvant treatment

## INTRODUCCION

Actualmente el uso de quimioterapia neoadyuvante es parte integral del tratamiento del cáncer de mama. Históricamente se utilizó en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, hoy su utilización es cada vez más frecuente en estadios iniciales ya que permite aumentar la tasa de cirugías conservadoras, valorar la respuesta in vivo al tratamiento y optimizar los tratamientos adyuvantes cuando no se alcanza respuesta patológica completa (PCR) y mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los subgrupos Her2+ y triple negativos.<sup>1-3</sup>

Las mayores tasas de respuesta patológica completa son alcanzadas más frecuentemente en los subtipos receptores hormonales-/HER2+ (RH-/HER2+) y triple negativo, correlacionándose con un mejor pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad y global.<sup>4</sup> Por el contrario, la relación entre la tasa de PCR y la SLE, es menor en los tumores luminales.

En aquellos casos con enfermedad residual, si bien en la mayoría de los tumores no se registra un cambio en el inmunofenotipo luego del tratamiento neoadyuvante, diversos estudios reportan resultados discordantes en un 15% para receptores de estrógeno (RE), 30% receptor de progesterona (RP) y 10% en los casos HER2+.<sup>5-7</sup>

Existen distintas explicaciones a esta variación como son la heterogeneidad tumoral, cuestiones técnicas, eliminación de clones dominantes debido al tratamiento, y la plasticidad del tumor residual por efecto de la terapéutica instaurada.<sup>8</sup> Por ello distintos grupos recomiendan repetir la determinación de los biomarcadores ya que esto podría impactar en el tratamiento posterior.

## OBJETIVO

El objetivo principal fue evaluar la variación del perfil inmunohistoquímico entre la punción biopsia pre neoadyuvancia y la biopsia quirúrgica post neoadyuvancia.

Como objetivos secundarios se propusieron:

1. Analizar la tasa de PCR según el inmunofenotipo tumoral.
2. Analizar si las variaciones en los biomarcadores impactaron en el inmunofenotipo.
3. Evaluar los cambios en el tratamiento adyuvante.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que realizaron tratamiento neoadyuvante en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires en el periodo comprendido entre enero 2009 y junio 2019. Se analizaron los datos de las historias clínicas y la base de datos del servicio habiendo obtenido previamente la autorización del Comité de Etica y del Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico (CRIHB#998).

Se revisaron 157 historias clínicas de pacientes con intención de tratamiento neoadyuvante en el Hospital Británico durante este periodo. Finalmente se excluyeron 30 casos, 4 pacientes por presentar enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y 26 casos por datos incompletos. El estudio se constituyó con 127 pacientes.

Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico, tipo histológico, estadificación clínica (cTNM 8va edición)<sup>9</sup>, perfil inmunohistoquímico y sus cambios posteriores a la neoadyuvancia, estadificación patológica post neoadyuvancia (ypTNM), tratamiento adyuvante, y si hubo cambios en éste debido a las variaciones en el perfil inmunohistoquímico, y los casos que presentaron respuesta patológica completa.

Las pacientes fueron evaluadas con examen físico, mamografía, ecografía y resonancia magnética mamaria nuclear con y sin gadolinio (pre y post tratamiento sistémico), y diagnosticadas por punción biopsia histológica tipo core, asistida por vacío o por punch de piel.

Los RH se evaluaron mediante inmunohistoquímica y se consideraron positivos valores  $\geq 1\%$  de acuerdo a las guías del Colegio de Patólogos Americanos.<sup>10</sup> El HER2 se evaluó mediante inmunohistoquímica, considerando (0/+) como negativo, (++) como dudoso y (+++) como positivo. Los casos dudosos se reevaluaron utilizando la técnica de FISH.<sup>11</sup>

Se consideraron los siguientes subtipos tumorales según la inmunohistoquímica: 1. Luminales en aquellos que expresaron RH y Her2- (RH+/HER2-); 2. Luminales HER2+ en los casos que expresaron RH y HER2 (RH+/HER2+); 3. HER2+ en aquellos que solamente expresaron la proteína HER2 (RH-/HER2+) y 4. Triple negativo (TN) si no expresaron receptores hormonales ni HER2.<sup>12</sup>

Se consideró PCR a la ausencia de carcinoma invasor en el tejido mamario y la ausencia de ganglios comprometidos (ypTON0 o ypTisN0). Se admitió la presencia de componente in situ a nivel mamario de acuerdo al sistema de estadificación TNM (8va edición).<sup>9</sup>

Tabla 1. Características de las pacientes.

N		127	
Edad media		49 (24-77)	
T		N	Porcentaje
	1	17	13,4%
	2	53	41,7%
	3	43	33,9%
	4	14	11%
N		N	Porcentaje
	0	58	45,7%
	1	62	48,8%
	2	7	5,5%
Estadio clínico		N	Porcentaje
	1A	14	11%
	2A	28	22,1%
	2B	34	26,8%
	3A	37	29,1%
	3B	13	10,2%
	3C	1	0,8%
Histología PBH		N	Porcentaje
	NOS	106	83,8%
	LINF	17	13,4%
	Mucinoso	1	0,7%
	Micropapilar	1	0,7%
	Apócrino	1	0,7%
	Indiferenciado	1	0,7%
IHQ PBH		N	Porcentaje
	RE+	93	73,2%
	RE-	34	26,8%
	RP+	69	54,3%
	RP-	58	45,7%
	HER2+	41	32,3%
	HER2-	86	67,7%
Inmunofenotipos		N	Porcentaje
	RH+/HER2-	70	55,1%
	RH-/HER2+	18	14,2%
	RH+/HER2+	23	18,1%
	TN	16	12,6%

Con respecto al análisis estadístico, las variables cualitativas se describen como porcentajes, las cuantitativas como mediana y rango. La discordancia entre resultados pre y post neoadyuvancia de los biomarcadores, se analizaron con el test de McNemar. Se consideró como estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con el programa GraphPad Prism 8.

## RESULTADOS

Se evaluaron 127 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La edad media al diagnóstico fue de 49 años, con un rango entre 24 y 77 años. Se observó más frecuentemente lesiones T2 (41,7%) y el 54,3% presentaron axila clínicamente positiva. El estadio clínico más frecuentemente observado fue 3A (29,1%). El tipo histológico predominantemente encontrado fue el carcinoma de tipo no especial (NOS) (83,5%). En cuanto a la inmunohistoquímica de la punción histológica hubo 93 casos con RE+ (73,2%), 69 con RP+ (54,3%), HER2+ en 41 casos (32,3%). Las principales características de la población pre neoadyuvancia se resumen en la Tabla 1.

La mayoría de las pacientes recibió adriamicina + ciclofosfamida x 4 + taxanos x 12 (63,8%). Los tratamientos neoadyuvantes recibidos se resumen en la Tabla 2. Finalmente, en la Tabla 3 se detallan los esquemas de quimioterapia neoadyuvante según el inmunofenotipo tumoral.

◀ PBH: punción biopsia histológica, NOS: carcinoma invasor de tipo no especial, LINF: carcinoma lobulillar infiltrante, IHQ: inmunohistoquímica, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, RH: receptores hormonales, TN: triple negativo.

**Tabla 2. Esquemas neoadyuvantes utilizados.**

AC x 4 + paclitaxel x 12	81 (63,8%)
AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	26 (20,5%)
AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	11 (8,6%)
AC x 4	6 (4,7%)
Palbociclib + letrozol	1 (0,8%)
Carboplatino + docetaxel x 6	1 (0,8%)
AC x 4 + trastuzumab	1 (0,8%)

AC: adriamicina + ciclofosfamida

**Tabla 3. Esquemas neoadyuvantes según inmunofenotipo.**

Inmunofenotipo	Neoadyuvancia	n(%)
RH+/HER2-	AC x 4	4 (5,7%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	65 (92,9%)
	Palbociclib + letrozol	1 (1,4%)
RH-/HER2+	AC x 4 + paclitaxel x 12	1 (5,6%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	4 (22,2%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	13 (72,2%)
RH+/HER2+	AC x 4	1 (4,3%)
	AC x 4 + trastuzumab	1 (4,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	1 (4,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	7 (30,5%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	13 (56,6%)
TN	AC x 4	1 (6,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	14 (87,4%)
	Carboplatino + docetaxel x 6	1 (6,3%)

AC: adriamicina + ciclofosfamida

**Tabla 4. PCR según inmunofenotipo.**

	N total	PCR
Total	127	35 (27,6%)
RH+ /HER2-	70	6 (8,6%)
RH- /HER2+	18	15 (83,3%)
RH+ /HER2+	23	10 (43,5%)
TN	16	4 (25%)

PCR: respuesta patológica completa, TN: triple negativo, RH: receptores hormonales.

• Respuesta patológica completa (PCR)

Se obtuvieron 35 casos de PCR (27,6%) en toda la población del estudio. De acuerdo con el análisis por subgrupo, observamos 4 casos de PCR en tumores triple negativo, que representó el 25% de estas pacientes; 15 en tumores RH-/HER2+, el 83,3% de los casos, siendo este inmunofenotipo el que más frecuentemente alcanzó PCR; 10 casos en el subgrupo RH+ /HER2+, que constituyó el 43,5% de los casos; y 6 pacientes con tumores luminales (RH+/HER2-) que representó el 8,6%. Estos datos se muestran en la Tabla 4.

Para el estudio de la variabilidad de los biomarcadores se excluyen del análisis las 35 pacientes con PCR. El análisis se realiza sobre las 92 pacientes con enfermedad residual.

#### • Inmunohistoquímica

En el estudio de inmunohistoquímica de las piezas post neoadyuvancia hubo RE+ 71 casos (77,2%), RE- 21 casos (22,8%), RP+ 45 casos (48,9%), RP- 47 casos (51,1%), HER2 + 7 casos (7,6%), HER2- 85 casos (92,4%)

Con respecto al RE hubo 7 modificaciones post neoadyuvancia, se negativizó en 6 casos (7,8%), se positivizó en sólo 1 caso (6,7%). Esto representó una variabilidad del 7,6%, resultando no estadísticamente significativa (p 0,13).

Con respecto al RP hubo 26 modificaciones, se negativizó en 20 casos (33,9%) y se positivizó en 6 casos (18,2%). Esto representó una variabilidad del 28,3%, resultando estadísticamente significativa (p < 0,05).

Con respecto al HER2, hubo 12 modificaciones, se negativizó en 10 pacientes (62,5%) y se positivizó en 2 casos (2,6%). Esto representó una variabilidad del 13,1%, resultando estadísticamente significativa (p < 0,05). Estos datos se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Biomarcadores tumorales pre y post neoadyuvancia (n: 92).**

	Total (-)	(-) >> (-)	(-) >> (+)	(+) >> (+)	(+) >> (-)	Δ	95% CI	p
<i>Preneo</i>								
RE	15	14	1	71	6	7	0,004 – 1,374	0,13
		(93,3%)	(6,7%)	(92,2%)	(7,8%)	(7,6%)		
RP	33	27	6	39	20	26	0,099 – 0,075	0,01
		(81,8%)	(18,2%)	(66,1%)	(33,9%)	(28,3%)		
HER2	76	74	2	6	10	12	0,021 – 0,939	0,04
		(97,4%)	(2,6%)	(37,5%)	(62,5%)	(13,1%)		

Δ: variabilidad, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, preneo: preneoadyuvancia.

#### • Subtipos tumorales

Al agrupar a los tumores según su inmunofenotipo, observamos que en 17 casos (18,5%) como consecuencia de los cambios en los biomarcadores, el subgrupo se vio modificado. Tabla 6.

De los 64 tumores luminales (RH+/HER2-) que no alcanzaron PCR, 3 pasaron a ser triple negativo (TN) y 1 sólo caso a RH-/HER2+.

**Tabla 6. Variabilidad del inmunofenotipo.**

Preneo	Total	RH+/HER2-	Postneo		
			TN	RH-/HER2+	RH+/HER2+
RH+/HER2-	64	60 (93,8%)	3 (4,6%)	1 (1,6%)	-
RH-/HER2+	3	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
RH+/HER2+	13	9 (69,2%)	-	2 (15,4%)	2 (15,4%)
TN	12	1 (8,3%)	11 (91,7%)	-	-

TN: triple negativo, RH: receptores hormonales.

En el caso de los tumores triple negativo (TN), 12 no alcanzaron PCR, pero sólo uno se convirtió en luminal (RH+/HER2-).

De los 3 casos RH-/HER2+ que presentaron enfermedad residual, uno cambió el inmunofenotipo a triple negativo (TN).

Finalmente, en el caso de las 13 pacientes del subgrupo RH+/HER2+, 2 pasaron a ser RH-/HER2+ y 9 a RH+/HER2-.

#### • Tratamiento adyuvante

Los tratamientos adyuvantes recibidos fueron hormonoterapia en 53 casos (57,6%), ninguno en 13 casos (14,1%), hormonoterapia y anticuerpos monoclonales AntiHer2 en 13 casos (14,1%), 6 casos tratados con quimioterapia y hormonoterapia (6,5%), 4 de quimioterapia (4,3%), 2 casos de quimioterapia + hormonoterapia + anticuerpos monoclonales AntiHer2 (2,2%) y anticuerpos monoclonales AntiHer2 en 1 caso (1,1%). Esto se detalla en la Tabla 7.

**Tabla 7. Esquemas adyuvantes utilizados.**

Hormonoterapia	53 (57,6%)
Ninguno	13 (14,1%)
Hormonoterapia + antiHER2	13 (14,1%)
Quimioterapia + hormonoterapia	6 (6,5%)
Quimioterapia	4 (4,3%)
Quimioterapia + hormonoterapia + antiHER2	2 (2,2%)
AntiHER2	1 (1,1%)

Por los cambios en los biomarcadores, se produjeron modificaciones en el inmunofenotipo de la enfermedad residual en 17 pacientes, impactando en el tratamiento adyuvante en 5 casos (29,4%). Esto representó un 5,4% de los casos con enfermedad residual.

La mayoría de las pacientes que tuvieron inicialmente receptores hormonales o HER2 positivo no modificaron su tratamiento en adyuvancia al negativizar alguno de ellos.

Las 9 pacientes RH+/HER2+ que modificaron su inmunofenotipo a RH+/HER2- continuaron en adyuvancia con hormonoterapia y completaron el esquema de trastuzumab.

La paciente RH+/HER2+ que post neoadyuvancia negativizó los marcadores siendo triple negativo, continuó luego de la cirugía con hormonoterapia y trastuzumab.

Dos de las pacientes RH+/HER2+ que pasaron a ser RH-/HER2+, continuaron con hormonoterapia y completaron el esquema de trastuzumab en adyuvancia.

Sin embargo, 2 pacientes RH+/HER2- y un caso RH-/HER2+, operadas después de diciembre del 2015, modificaron sus inmunofenotipos a triple negativo. En estos casos, modificaron el esquema terapéutico y recibieron quimioterapia con capecitabine como tratamiento adyuvante y las dos pacientes con RH+ de inicio continuaron con hormonoterapia.

En los casos en los que se positivizó alguno de los marcadores el tratamiento adyuvante fue modificado.

Una paciente que inicialmente fue RH+/HER2- y se modificó a RH+/HER2+ agregó a la hormonoterapia el tratamiento con trastuzumab adyuvante y otra paciente con inmunofenotipo triple negativo que positivizó los receptores hormonales con inmunofenotipo RH+/HER2-, recibió hormonoterapia como terapia adyuvante.

## DISCUSIÓN

La terapia neoadyuvante se puede usar como tratamiento inicial del cáncer de mama con los objetivos de disminuir la carga tumoral, aumentar la tasa de cirugía conservadora, conocer la quimiosensibilidad del tumor y a partir de la respuesta alcanzada, obtener información sobre el pronóstico de la enfermedad, realizar eventuales cambios en el tratamiento adyuvante y prolongar la SLE en determinados subgrupos tumorales.<sup>4</sup>

La decisión de realizar neoadyuvancia y la elección del tipo de medicación que va a utilizarse, se basa entre otras variables en el resultado de la punción histológica, principalmente en la expresión de RE, RP y HER2. Distintos autores evidenciaron la buena concordancia entre los datos obtenidos en la punción histológica y la cirugía primaria.<sup>13,14</sup> Es por ello, que el tratamiento puede basarse en el diagnóstico de subgrupo realizado por este método.

En nuestro trabajo, los casos con PCR fueron 35 (27,6%), lo que concuerda con los datos publicados en la bibliografía, en la cual se reportan cifras variables entre el 9% y 43%.<sup>4,15-17</sup> En las publicaciones nacionales, la casuística del Hospital Fernández informa un 13%<sup>18</sup> y del Instituto Roffo 10,5%.<sup>19</sup>

Al analizar la PCR según el inmunofenotipo, observamos que se alcanzó más frecuentemente en las pacientes con RH-/HER2+, en el 83,3%; incluso superior a lo publicado por el grupo de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) quienes reportan un 59%<sup>20</sup>, al ACOSOG Z1071 que informa un 45,1%<sup>21</sup>, y en las series nacionales de los grupos del Instituto Fleming 56%<sup>22</sup> y CEMA de Rosario 53,8%.<sup>23</sup> Probablemente la alta tasa de PCR en nuestro grupo se deba al bajo número de casos RH-/HER2+ (n: 18), y a que 13 (72%) de esas pacientes fueron tratadas con bloqueo dual, con resultados similares a lo publicado en el estudio KRISTINE.<sup>24</sup>

En las pacientes que presentaron neoplasia residual se observó mayor discordancia entre la información obtenida en la punción y la cirugía, que en las pacientes con tratamiento quirúrgico primario.<sup>8</sup> Nosotros observamos diferencias en la expresión de biomarcadores, de los cuales en el 18,5% de los casos, determinaron un cambio en el inmunofenotipo como consecuencia del tratamiento sistémico.

Con respecto a la variabilidad de los biomarcadores (RE, RP, HER2), se han publicado distintos trabajos, retrospectivos y prospectivos, que utilizan distintos esquemas neoadyuvantes y que arrojan resultados discordantes (Tabla 8).

En cuanto a la variación de la expresión de los RE en el metaanálisis de Van de Ven y col.<sup>8</sup> se reportan resultados variables en los diferentes estudios incluidos. Aquellos con mayor número de pacientes presentaron cambios estadísticamente significativos, con predominio hacia la negativización o disminución de la expresión de RE, al igual que otras series retrospectivas más recientes.<sup>25-27</sup> Mientras que los ensayos con muestras más pequeñas no encontraron cambios significativos. Penault-Llorca y col.<sup>1</sup> analiza la pérdida de la expresión RE como un posible mecanismo de resistencia tumoral. Zhang y col.<sup>7</sup> en su metaanálisis registra una variabilidad del 18,1%, siendo ésta estadísticamente significativa. Por otro lado, Jabbour y col.<sup>5</sup> reporta una variabilidad de RE del 12,9%, con una tendencia hacia la negativización. En una serie nacional se expone una variabilidad del 14,8%, también con mayor tendencia a la negativización.<sup>6</sup> En nuestro trabajo tuvimos una variabilidad de la expresión de RE de 7,6%, siendo no estadísticamente significativo, con un mayor número de casos que negativizaron.

En relación a los RP Van de Ven y col. [8], Zhang y col.<sup>7</sup> y otros autores<sup>25-27</sup> reportan cambios estadísticamente significativos (14,5% al 70% de los casos), con una tendencia predominante hacia la negativización. Jabbour y col.<sup>5</sup> informa resultados similares con una

variabilidad del 32%. En el trabajo de Pavon y col. del Hospital Carlos G. Durand, la variabilidad fue del 25,6%<sup>6</sup>, similar a Wu y col. con 26,9%.<sup>28</sup> En nuestra serie, los receptores de progesterona fueron los que presentaron mayor variabilidad 28,3%, esto fue estadísticamente significativo con una tendencia a la negativización del 33,9%.

Con respecto a las modificaciones en HER2 los distintos estudios retrospectivos y metaanálisis arrojan resultados discordantes dependiendo de la utilización o no de la terapia antiHER2. Van de Ven y col.<sup>8</sup> utilizando bloqueo HER2 reportó entre un 32 y 42% de pérdida de la amplificación del HER2. Penault-Llorca y col.<sup>1</sup> informa variaciones con predominio de pérdida de HER2 hasta en el 43 % de los casos al utilizar trastuzumab. En la literatura nacional se reporta una variabilidad de 7,4% utilizando medicación antiHER26, al igual que Gahlaut y col.<sup>25</sup> En cambio, Jabbour y col.<sup>5</sup> y Zhang y col.<sup>7</sup>, que no incluyen trabajos que utilizaron bloqueo HER2 como tratamiento neoadyuvante informan cambios en el 8,9% y 5,4% respectivamente, no alcanzando estos datos significación estadística. En nuestra serie obtuvimos una variabilidad estadísticamente significativa para HER2 de 13,1%, con una tendencia a la negativización, en concordancia con las series que utilizan terapias para el bloqueo del HER2.

**Tabla 8. Estudios que describen variabilidad en biomarcadores.**

Estudio	N	Neoadyuvancia	Variabilidad RE	Variabilidad RP	Variabilidad HER2
Pavón (2015) [6]	27	QT + AntiHER2	14,8%	25,9%	7,4%
Gahlaut (2016) [25]	246	QT + AntiHER2	12%	14,5%	7,1%
Yang (2018) [27]	231	QT	5,6%	19,5%	NS
Peng (2018) [26]	112	QT	22,3%	28,6%	20,5%
Wu (2018) [28]	525	QT	15,2%	26,9%	NE
Hospital Británico (2020)	92	QT + AntiHER2	7,6%	28,3%	13,1%

QT: quimioterapia, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, NE: no evaluado, NS: no significativo

Se proponen diversas hipótesis como explicación para esta variabilidad de los biomarcadores: la heterogeneidad tumoral que podría no estar representada en la punción histológica; problemas o errores técnicos en las determinaciones; la selección de clones resistentes al tratamiento sistémico luego de la neoadyuvancia; cambios en la expresión de biomarcadores como un mecanismo de resistencia tumoral; una regresión en la diferenciación celular de la expresión de RH como consecuencia de la quimioterapia; o una regulación negativa en la expresión RH debido a la supresión ovárica provocada por la quimioterapia.<sup>8</sup>

Al evaluar si los cambios en los biomarcadores tumorales se tradujeron en modificaciones en los inmunofenotipos, De la Cruz y col.<sup>15</sup> reportan cambios en el subtipo en 16,7% de los pacientes, similar a lo observado en nuestra serie (18,5%). Si bien en la mayoría de los trabajos se observó tendencia a la negativización de los biomarcadores post neoadyuvancia, en la literatura encontramos resultados discordantes, dados por estudios retrospectivos (con potenciales mayores sesgos). Lim y col.<sup>29</sup> reportan cambios en 23,1% de los casos, los cambios más frecuentemente observados fueron de triple negativo a luminal y la ganancia de receptores hormonales en los HER2+, todos estos cambios fueron estadísticamente significativos. Peng y col.<sup>26</sup> describen que luego de la quimioterapia neoadyuvante aumentaron los tumores luminal A, HER2+ y triple negativo y que disminuyeron los luminal B, siendo esto estadísticamente significativo. En nuestro trabajo lo que observamos más frecuentemente fue la pérdida del HER2.

Con respecto a si estos cambios derivaron en modificaciones en el tratamiento adyuvante, De la Cruz et al.<sup>15</sup> reportan cambios en la adyuvancia en la totalidad de los casos en los que hubo variación en los biomarcadores (5 pacientes), debido a que si se positivizó un biomarcador se añadió medicación, esperando un beneficio terapéutico, en cambio, en los casos de negativización se suspendió la medicación con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Otros trabajos se refieren específicamente al cambio en los receptores hormonales. En caso de positivización de los receptores hay consenso en el agregado de hormonoterapia adyuvante, en cambio, en caso de negativización Chen y col.<sup>30</sup> sostienen que indicar hormonoterapia no tendría un claro beneficio, en cambio Wu y col.<sup>31</sup> afirman que la hormonoterapia adyuvante en tumores que negativizaron su expresión de receptores hormonales (RH) tuvo un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), no así, en la supervivencia global. El beneficio potencial que se busca al continuar con tratamiento endócrino al negativizarse los RH luego del tratamiento neoadyuvante sería tratar aquellos clones tumorales hormonodependientes micrometastásicos y/o quimioprevención de la mama contralateral.

En cuanto a las modificaciones en el tratamiento adyuvante por la variación del HER2, diversas publicaciones recomiendan que en casos de ganancia del HER2 se agregue tratamiento antiHER2. Por otra parte, en los casos de pérdida del HER2, lo sugerido sería continuar con agentes antiHER2 considerando el concepto de heterogeneidad tumoral, pero se necesita mayor evidencia al respecto.<sup>32</sup>

En concordancia con esto, 2 revisiones de la literatura indican que por la alta heterogeneidad tumoral observada, sería posible que los cambios en los biomarcadores pre y post neoadyuvancia se debieran a diferencias en las muestras, en la selección de clones o expresión selectiva de distintos biomarcadores, por lo que sugieren que a pesar de la negativización de un biomarcador, lo indicado sería continuar el tratamiento adyuvante correspondiente.<sup>33,1</sup>

En nuestra serie hubo variaciones en la adyuvancia en 5 casos de los 17 que modificaron su inmunofenotipo (29,4%). En los casos en los que se positivizó un biomarcador se optó por agregar medicación específica, pero no se suspendió cuando alguno se negativizó. Aquellos que pasaron a ser triple negativo después del 2015, cuando se presentó el estudio CREATE-X en San Antonio<sup>34,2</sup>, se les agregó capecitabine adyuvante.

Actualmente las pacientes RH+/HER2+ o RH-/HER2+ con enfermedad residual postneoadyuvancia deben ser tratadas en adyuvancia con T-DM-1 basados en los resultados favorables del estudio KATHERINE que demostró ventaja en SLE en las pacientes tratadas con T-DM1 versus las pacientes tratadas con trastuzumab. En nuestra serie no lo hicieron ya que la aprobación del fármaco fue posterior al periodo que abarca este estudio.<sup>3</sup>

La biología tumoral es hoy el factor más relevante sobre el que se toman las decisiones terapéuticas y esto, junto al desarrollo de nuevas drogas y terapias target brindará en un futuro, mayores posibilidades de curación a estos grupos de pacientes.

Este tema aún no ha sido abordado por las guías internacionales (NCCN, ESMO ni Saint Gallen) debido tal vez, a que es un escenario poco frecuente. Sin embargo, consideramos que es necesario conocer el estado de los biomarcadores en la enfermedad residual post neoadyuvancia, aun cuando los datos de la bibliografía sean discordantes en cuanto al impacto en los tratamientos indicados. Sin duda, son situaciones desafiantes que requieren la evaluación y discusión dentro del equipo multidisciplinario.

## CONCLUSIONES

- La respuesta patológica completa fue 27,6% alcanzando una tasa de 83,3% en el subtipo RH-/HER2+.
- La variación en la expresión de los biomarcadores en la enfermedad residual fue estadísticamente significativa para: RP 28,3% y HER2 13,1%. La variabilidad para RE fue 7,6% siendo no estadísticamente significativa.
- El inmunofenotipo cambió en 17 casos (18,5%). Esto se tradujo en modificación del tratamiento adyuvante en 5 casos (29,4%).
- Creemos importante conocer el inmunofenotipo de la enfermedad residual post neoadyuvancia ya que la biología tumoral es hoy el factor más relevante sobre el que se toman decisiones terapéuticas y esto, junto al desarrollo de nuevas drogas y terapias target brindará en un futuro, mayores posibilidades a estos grupos de pacientes.

*Agradecimientos: Agradecemos al comité de revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires y en especial a la Dra Glenda Ernst. Quien colaboró en el análisis estadístico del presente trabajo.*

## REFERENCIAS

1. Penault-Llorca F, Radošević-Robi N, Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer, *Nature Reviews*, 2016. 13: 487-503. ◀◀◀◀
2. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al., Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy, *NEJM*, 2017, 376 (22): 2147-2159. ◀◀
3. Von Minckwitz G, Huang C, Mano M, et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer, *NEJM*, 2019, 380 (7): 617-628. ◀◀
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014. 384, 164-72. ◀◀
5. Jabbour M, Massad C, Boulos F., Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic and postneoadjuvant breast carcinoma, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135: 29-37. ◀◀◀
6. Pavon J, Storin C, De Luca P, et al., Variabilidad de receptores Hormonales y Her2 post neoadyuvancia en cancer de mama, *Revista Argentina de Mastología*, 2015, 34 (125): 65-79. ◀◀◀◀
7. Zhang N., Moran M., Huo Q., et al., The Hormonal Receptor Status in Breast Cancer can be Altered by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis, *Cancer Investigation*, 2011, 29: 594-598. ◀◀◀◀

8. Van de Ven S, Smit V, Dekker T, Nortier J, Kroep J, Discordances in ER, PR and HER receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *Cancer Treat Rev*, 2011, 37: 422-430. ◀◀◀
9. Amin MB., et al. AJCC cancer staging manual, 8th edition, American College of Surgeons, 2017, Breast, 589-636. ◀
10. Kimberly A, Hammond E, Dowsett M, et al., Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 12: 1346-1366. ◀
11. Wolff A, Hammond E, Kimberly A, et al., Her2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36 (20): 2105-2122. ◀
12. Harbeck N, Thomssen C, Gnat M, St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary, *Breast Care*, 2013, 8: 102-109. ◀
13. Dekker J, Smit V, Hooijer V, et al., Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer, *Ann Oncol*, 2013, 24: 931-937. ◀
14. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al., Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative CNB and surgical specimen on breast cancer management: Single institution experience and review of literature, *EJSO*, 2016, 20: 1-7. ◀
15. De La Cruz L, Harhay M, Zhang P, Ugras S., Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?, *Ann Surg Oncol*, 2018, 25: 3535-3540. ◀◀
16. Branco F, Machado D, Silva F, et al., Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer, *Am J Transl Res*, 2019,11: 6110-6116. ◀
17. Dede D, Gumuskaya B, Guler B, et al., Evaluation of changes in ER, PR, HER 2 and Ki-67 index in breast cancer with administration of neoadjuvant dose dense doxorubicin, cyclophosphamide followed by paclitaxel chemotherapy, *J BUON*, 2013; 18: 366-371. ◀
18. Pizarro G, Barchuk S, Bustos B, et al., Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante, *Revista Argentina de Mastología*, 2019, 38,(137): 85-97. ◀
19. Montoya D, Cresta C, Noblía C, et al., Tratamiento neoadyuvante en cancer de mama, 15 años de tratamiento local y sistémico. Impacto pronóstico del perfil molecular, *Revista Argentina de Mastología*, 2010, 29 (105): 308-322. ◀
20. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, et al., Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy, *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177 (1): 61-66. ◀
21. Boughey J, Ballman K, McCall L, et al., Tumor Biology and Response to Chemotherapy Impact Breast Cancer-specific Survival in Node-positive Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Long-term Follow-up From ACOSOG Z1071 (Alliance), *Ann Sur*, 2017, 20 (20): 1-10. ◀
22. González Pereira S, Coló F, Ponce C, et al., Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados. Experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming, *Revista Argentina de Mastología*, 2019, 38 (138): 14-34. ◀
23. Alvarado Arichuluaga E, Benítez Gil A, Mignini L, et al., Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (qtn) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama, *Revista Argentina de Mastología*, 2016, 36 (128): 67-87. ◀
24. Hurvitz S, Martin M, Symmans W, et al, Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, *Lancet*, vol. 19, pp. 115-126, 2018. ◀
25. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al., Effects of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype. Implications for the practising oncologist, *Eur J Cancer*, 2016, 60: 40-48. ◀◀
26. Peng J, Zhang X, Song J, et al., Neoadjuvant chemotherapy reduces expression rates of ER, PR, Her2, Ki67 and P53 of invasive ductal carcinoma, *Medicine*, 2019, 98: 2-8. ◀◀
27. Yang L, Zhong X, Pu T, et al., Clinical significance and prognostic value of receptor conversion in hormone receptor positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy, *World J Surg Oncol*, 2018, 16 (51): 2-9. ◀
28. Wu Y, Li X, Lu L, et al., Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients, *The Journal of Biomedical Research*, 2018, 32: 191-197. ◀
29. Lim S., Lee M., Park I., et al., Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome, *Cancer Res Treat*, 2016, 48 (1):133-141. ◀

30. Chen S, Chen C, YU K, Zhou R, Shao Z, Prognostic Value of a Positive-to-negative Change in Hormone Receptor Status after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor–positive Breast Cancer, *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 3002–3011. ◀
31. Wu J, Chen W, Chen X, et al., Outcomes of adjuvant endocrine therapy and hormone receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients., *Int J Biol Markers*, 2014, 4: 380-386. ◀
32. Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, Takimoto M, Nakamura S, Yamauchi H, Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer, *J Surg Oncol*, 2017, 116: 1021–1028. ◀
33. Patel S, DeMichel A, Adding Adjuvant Systemic Treatment after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Review of the Data, *Curr Oncol Rep*, 2017, 19: 56-64. ◀
34. Toi M, Lee S-J, Lee ES, et al., A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTSC-AACR San Antonio, *Cancer Res*, 2016, 76 (4): 1-7. ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Ocampo, muy prolija la presentación. Formamos parte del mismo grupo de trabajo, así que no me corresponde a mí ni hacer preguntas ni discusiones, pero igual no quiero dejar de decir que me gustó mucho el trabajo y que lo has expuesto muy bien.

**Dra. Ocampo:** Gracias

**Dr. Uriburu:** Durante la exposición del trabajo, el Dr. Walter López preguntó, precisamente, pero antes que lo expusieras, qué pasaba en los casos que negativizaran los receptores hormonales, si continuaban la hormonoterapia. Vos recién mostraste que sí hay beneficio y es por eso se continuó ese tratamiento. Mencionaste varios factores que po-

dían incidir en el cambio del inmunofenotipo en el pre y en el post. Uno de ellos podría ser la diferencia de la muestra de estudio del material de una punción, independientemente del tratamiento que haya en el medio, versus la diferencia de la muestra en estudio de toda una pieza quirúrgica, algo de eso está en el estudio. ¿Quisieras decir algo al respecto, si puede tener influencia o está demostrado que no la tiene?.

**Dra. Ocampo:** Puede tener influencia, igualmente hay trabajos que comparan el inmunofenotipo en tumores que se punzaron y que hicieron cirugía primaria y el nivel de concordancia es de alrededor del 96%, así que no sería el único motivo.

**Dr. Cassab:** Te felicito por el trabajo, muy completo y muy complejo a la hora de tomar decisiones también. Pensamos medio parecido con el Dr. Uriburu, porque siempre nos superponemos con las preguntas. Quería preguntarte algo parecido también, si los cambios se podían deber al tipo de punción, porque lo vemos, no con la neoadyuvancia, si no cuando hacemos una punción y después cuando extraemos la pieza completa nos da cambios. Entonces si esto es por la neoadyuvancia o no. Pero bueno, ya lo contestaste. En resumen por todo lo que dijiste y por lo que dice la bibliografía, siempre vamos a tratar en más, nunca en menos. Por ejemplo, si se negativizaron los receptores, continuamos con el tratamiento hormonal. Se negativizó el HER por el motivo que sea, continuamos el tratamiento, aún así pensando en la morbilidad que eso puede llevar. Si realmente se justifica o no ante un HER negativo con neoadyuvancia continuar con HER en pacientes que por ahí también están recibiendo antraciclinas, que sabemos que se superpone un poquito la carga de toxicidad.

**Dra. Ocampo:** Sí, igualmente elegimos continuarlo por el tema de la enfermedad micrometastásica y la heterogeneidad que podría haber. Con respecto a la hormonoterapia también como quimioprevención para la mama contralateral.

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias por la pregunta Dr. Cassab, muy buena, porque es cierto, están las dos posturas. Una nos dice que si hay un cambio en el inmunofenotipo hay que continuar con el tratamiento por si hay evidencia de impacto en el beneficio de la sobrevida. Pero sin embargo hay otra parte de la bibliografía que dice que si se negativiza, es mejor suspender los tratamientos para disminuir la morbilidad de los mismos. Así que hay

diversas posturas al respecto pero en general se inclinan más para el otro lado de la balanza como dijo la Dra. Ocampo.

**Dr. Susana Morales:** ¿Piden de rutina la inmunopre y postquimioterapia?

**Dra. Ocampo:** Sí. Pre para definir conducta y post para conocer qué enfermedad y qué adyuvancia tendría que realizar.

**Dr. Uriburu:** Porque como bien dijiste, hay un porcentaje que puede cambiar el tratamiento.

**Dra. Azar:** ¿Observaron diferencias en el inmunofenotipo entre el tumor y la axila?

**Dra. Ocampo:** No fue un objetivo de estudio en este trabajo, podría hacerse para un trabajo siguiente. No lo observamos particularmente.

**Dr. Poet:** ¿Hacen inmunohistoquímica de mama y axila, siempre con respuesta parcial, luego de la quimioterapia neoadyuvante?

**Dra. Ocampo:** No fue motivo del estudio, pero sí lo realizamos en la axila también.

**Dr. Caicedo:** ¿En caso de HER2 negativo inicial y HER2 positivo postneoadyuvancia, tuvieron posibilidad de un FISH en la inicial para ver si era un falso negativo?

**Dra. Ocampo:** No lo realizamos, si dió negativo, dio negativo. En caso de que fuera dudoso sí le realizamos el FISH.

**Dr. Uriburu:** No habiendo más preguntas, muchas gracias doctora por la presentación.

**Dra. Ocampo:** Muchas gracias.

# Cáncer de mama localmente avanzado.

## Neoadyuvancia: indicaciones y seguimiento.

Dra. Iliana Carla Maiarota\*

### RESUMEN

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) se manifiesta con grandes tumores (T3-4) y/o gran carga adenopática (N 1-2-3), sin metástasis a distancia e incluye estadios clínicos: II b, III a, III b y III c.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es el tratamiento inicial para gran parte de las pacientes con CMLA y está indicada en pacientes con cáncer de mama operable e inoperable. Este tratamiento presenta algunas ventajas como la reducción del tamaño del tumor primario (downstaging) y de ganglios positivos, permitiendo así más cirugías conservadoras, y la medición directa de la sensibilidad de las células tumorales.

Un rol similar cumple la terapia endocrina neoadyuvante en tumores con receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) positivos, al demostrar beneficios en reducción del volumen tumoral.

Los anticuerpos monoclonales anti Her2 asociados a la QTNA aumentan la efectividad de esta última.

La respuesta del CMLA a la neoadyuvancia se evalúa con la clínica y el estudio histológico de la pieza quirúrgica, con esta última, se monitorea enfermedad residual a través de la respuesta patológica completa (RCp) que es un importante factor pronóstico de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) como de la sobrevida global (SG).

\*Hospital Provincial E. Wilde. Jefa de sala. Servicio de Ginecología.  
Sanatorio Trinidad Quilmes. Ginecóloga.

Correo electrónico: docmaiarota@hotmail.com

El carcinoma mamario inflamatorio (CMI) posee distintas características clínicas, epidemiológicas y biológicas donde el tratamiento de inicio es la QTNA.

## I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es un problema de salud mundial, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Se estima que se producen 1.200.000 casos nuevos por año, implicando entre 400.000 y 500.000 muertes;<sup>1,2</sup> lo que se traduce en que una de cada ocho mujeres que alcancen los 85 años de edad padecerán esta enfermedad<sup>9</sup>.

Si bien las tasas que hacen referencia a esta patología son variables en función del área demográfica, en Argentina la tasa promedio de mortalidad es de 21,8 por 100.000, o sea 5.400 muertes por año<sup>1</sup>, posicionando al país entre los de mayor tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de mama.

Los datos epidemiológicos muestran que la incidencia asciende a partir de los 40 años, alcanzando su pico máximo en el grupo de mujeres mayores de 80 años; haciendo que el 52% de las defunciones por cáncer de mama se produzca en las mujeres de entre 50 y 74 años, o sea en mujeres postmenopáusicas. En referencia a esto, el Ministerio de Salud de la Nación, afirma que el riesgo para cáncer de mama es especialmente alto en mujeres mayores de 60 años.<sup>1</sup>

Esta enfermedad es difícilmente prevenible, aunque se han identificado algunos factores de riesgo como la historia personal y familiar, el sexo femenino, el sobrepeso, la ingesta de alcohol, el sedentarismo, las radiaciones ionizantes, pero principalmente la larga exposición a estrógenos endógenos o exógenos.

Los llamados CMLA son tumores primarios, mayores de 5 cm; T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos infraclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3), sin metástasis a distancia (M 0). Clínicamente presentan una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no, e infiltración o no de los ganglios linfáticos regionales. Se incluyen los estadios clínicos II b, III a, III b y III c.<sup>6</sup>

Se conoce también que el CMLA es más frecuente en países subdesarrollados y en zonas periféricas, alejadas de las grandes urbes ya sea por la dificultad para acceder al sistema sanitario como por el desconocimiento de esta patología; esto trae aparejada la demora en el diagnóstico. Otras veces también se retrasa el diagnóstico ya que la paciente consulta en estadios avanzados por temor a enfrentar la enfermedad, causa comúnmente vista a pesar de contar con los medios para su diagnóstico.

La creencia de que la diseminación del cáncer de mama era por vía locorregional generó tratamientos quirúrgicos cada vez más agresivos y mutilantes. A mediados del siglo XIX un porcentaje significativo de cáncer de mama era avanzado localmente. Un estudio de Halsted publicado en 1894, popularizó la mastectomía radical que redujo las tasas de recidiva local<sup>22</sup>. Medio siglo después Haagensen y Stout, destacados mastólogos americanos, identificaron a las pacientes que se consideraban inoperables, dejando las bases de lo que se denominó “Criterios de Inoperabilidad”, que deben incluir dos o más de los siguientes: edema extenso de la piel (más de 1/3 de la superficie de la mama), nódulos satélites, carcinoma inflamatorio, tumor paraesternal, metástasis en ganglios supraclaviculares, edema del brazo, metástasis a distancia.<sup>6</sup>

A lo largo del tiempo se evidenció que la mastectomía radical no era un tratamiento, por sí solo, adecuado, por la baja supervivencia. Esto sumado a otras experiencias, sugirió que el CMLA podía ser una enfermedad sistémica con micrometástasis.<sup>32</sup>

Comenzó luego a utilizarse la radioterapia previa a la cirugía al principio con dosis altísimas, pero se comprobó que aumentaba la morbilidad post operatoria. Los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico único o con el agregado de radioterapia resultaron muy malos en estos tumores. Los pacientes que fueron tratados con radioterapia primaria también tenían un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y muerte, así como de complicaciones, entre ellas: fibrosis de la pared torácica, plexopatía braquial, linfedema, ulceración y necrosis cutánea.<sup>6</sup>

Los primeros informes sobre el uso de quimioterapia de inducción, se publicaron en la década del 70, a través de investigadores de la Escuela de Milán, que realizaron los primeros ensayos clínicos sobre terapia neoadyuvante en cáncer de mama, en particular en el CMLA operable. Solo años después y modificando el tratamiento, se logró un importante avance. Desde entonces, el uso de quimioterapia sistémica se ha convertido en estándar y ha mejorado sustancialmente el pronóstico del CMLA.<sup>75</sup>

Los protocolos de quimioterapia revolucionaron el tratamiento del CMLA. En sus inicios se temían los efectos potencialmente negativos de la quimioterapia preoperatoria. Estudios publicados en las décadas del 80 y 90 resolvieron estos temores.<sup>6</sup>

Transcurrido un largo tiempo el tratamiento de los CMLA pasó de ser unimodal basado en cirugías radicales mutilantes o de recibir dosis altísimas de radioterapia en tumores inoperables a estrategias combinadas con cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante, QTNA, hormonoterapia y anticuerpos monoclonales, que se denomina actualmente tratamiento multimodal.<sup>10</sup>

La QTNA se transformó en el tratamiento inicial para pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo la evaluación de la sensibilidad in vivo a los agentes antineoplásicos y la planificación de estrategias quirúrgicas con resultados cosméticos favorables.<sup>25</sup> El tratamiento quimioterápico neoadyuvante permite que los tumores no resecables de inicio, pudieran ser operados como estadio I y II es decir, reducir el tamaño tumoral (el denominado downstaging)<sup>10</sup>, y por lo tanto, lograr cirugías conservadoras en tumores que antes resultaban inoperables<sup>28</sup>, obtener respuesta histológica completa, permitir conocer la quimiosensibilidad del tumor y de producir subestadificaciones patológicas del T y del N.

El agregado de la QTNA, constituyó un avance muy importante en el manejo de estos tumores avanzados, sin embargo, existe evidencia de que, si un tumor estadio III puede ser operado inicialmente, el agregado de tratamiento previo no aporta beneficios en términos de SG, a excepción de que se obtenga respuesta patológica completa (RCp) o enfermedad residual mínima.<sup>23,24</sup>

El CMLA sigue siendo un desafío clínico, ya que la mayoría de los pacientes con este diagnóstico desarrollan metástasis a distancia a pesar de la terapia adecuada.<sup>26</sup>

Numerosos estudios compararon la quimioterapia preoperatoria con la postoperatoria en mujeres con CMLA.<sup>17</sup>

El pronóstico de los CMLA es también heterogéneo y dependiente del tamaño tumoral, del grado de compromiso de los ganglios y de la presencia o ausencia de carcinoma inflamatorio.<sup>6</sup>

Éste trabajo monográfico comienza con una revisión de los conceptos iniciales que hacen al marco teórico general; en él se desarrollan los aspectos epidemiológicos del cáncer de mama, la definición del CMLA, su diagnóstico y luego, de acuerdo a lo propuesto se desarrollará el tratamiento neoadyuvante endocrino, anti HER2 y con qui-

mioterapia con sus indicaciones y seguimiento. Este último basado en la valoración clínica y patológica de la respuesta a la QTNA, de acuerdo a las últimas actualizaciones. También se tratará el carcinoma mamario inflamatorio en un apartado.

Como punto final se expone una conclusión que pretende presentarse como un texto integrador de los conceptos volcados durante el desarrollo.

## II. DESARROLLO

### 2.1. Definición

El CMLA incluye a un grupo muy heterogéneo de tumores, tanto aquellos de lento crecimiento y evolución prolongada, como otros biológicamente muy agresivos, como es el caso del carcinoma inflamatorio, de progresión rápida. Todos ellos con una variedad de pronóstico muy diferente.<sup>26</sup>

Se define como CMLA a tumores primarios, mayores de 5 cm, T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC); tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos infraclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3), sin metástasis a distancia. Clínicamente presentan una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no, e infiltración o no de los ganglios linfáticos regionales.<sup>6</sup>

Los CMLA al momento del diagnóstico se presentan:

- En una etapa avanzada de la enfermedad locorregional.
- Sin metástasis a distancia demostrable.
- Incluye estadios clínicos: II b, III a, III b y III c. (Tabla N° 1)

Se trata de un grupo muy heterogéneo, con diferente evolución de acuerdo con las características y subtipo tumoral, por lo que no tienen un tratamiento estándar, ni una evolución definida.<sup>10</sup>

El cáncer de mama inflamatorio se desarrollará por separado ya que posee distintas características clínicas, epidemiológicas y biológicas.

Tabla 1. Estadificación TNM, 8 va. edición 2018. American Joint Committee on Cancer (AJCC).<sup>65</sup>

Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0

T0 Sin evidencia de enfermedad.  
 T1 Tumor menor de 2 cm de diámetro.  
 T2 Tumor de 2 a 5 cm de diámetro.  
 T3 Tumor mayor de 5 cm de diámetro.  
 T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel.  
 T4a Extensión a la pared torácica. No incluye los músculos pectorales.  
 T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel o ganglios satélites en la piel limitados a la misma mama.  
 T4c T4a y T4b juntos.  
 T4d Carcinoma Inflamatorio.  
 N0 Sin metástasis a ganglios regionales.  
 N1 Metástasis en ganglios axilares homolaterales móviles.  
 N2 Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos (N2a) o metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente evidentes\*, sin metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes\* (N2b).  
 N3 Metástasis en ganglios subclaviculares homolaterales (N3a), metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes\* (N3b), metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales (N3c).  
 M0 Sin metástasis a distancia.  
 \* Clínicamente evidente implica ganglios detectados por el examen clínico o por estudios de imágenes (excluyendo la linfografía radioisotópica).

## 2.2. Epidemiología

La mama es el sitio de presentación más frecuente de cáncer en casi todo el mundo (Gráfico N° 1). La incidencia de cáncer de mama, varía ampliamente desde 27/100000 (Asia Central, Oriental y África), hasta 85-94/100000 (Australia, América del Norte y Europa Occidental). Mientras que, en la mayoría de los países, su incidencia ha ido aumentando durante más de 40 años, en algunos otros países (EE.UU., Canadá, Australia; Francia) ha ido disminuyendo desde 2000- 2005. También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en casi todos los países, con excepción de los más desarrollados económicamente, en los que actualmente ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón.<sup>4</sup> (Gráfico N° 2)

Se esperan a nivel mundial 1.384.000 nuevos casos de cáncer mama/año.<sup>5</sup>

Gráfico Nº 1. Principales tipos de cáncer por país, tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (mundo) en 2018, mujeres, edades 0-74. Fuente: International Agency for Research on Cancer - World Health Organization - The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2019.<sup>3</sup>

Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, females, ages 0-74

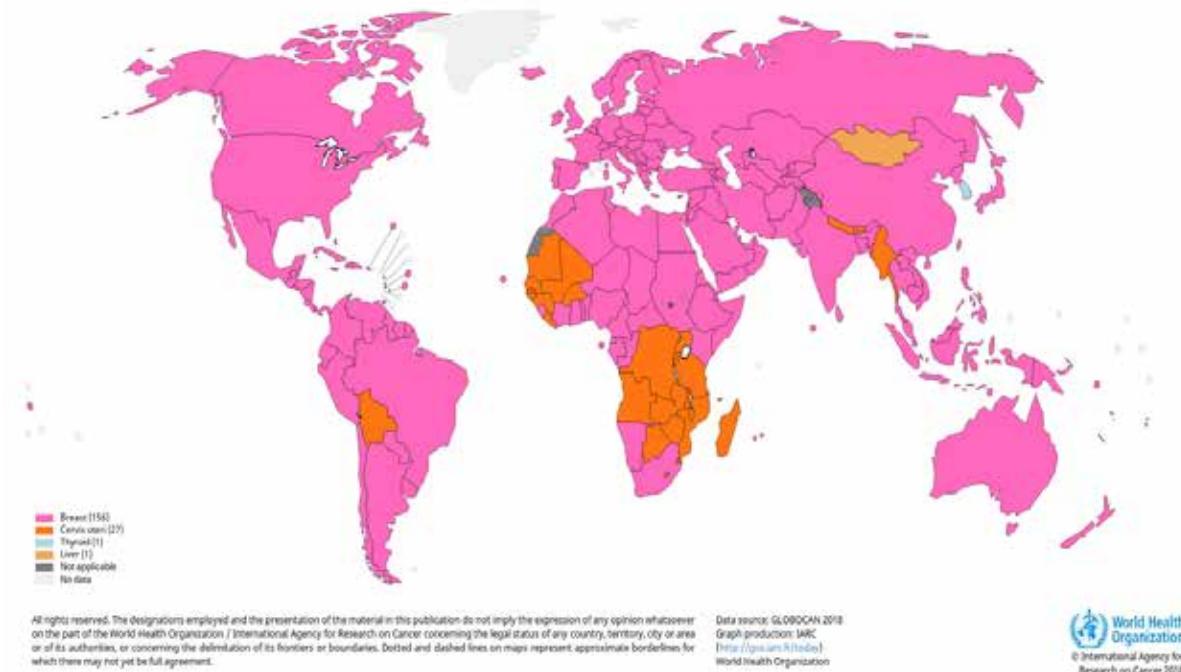
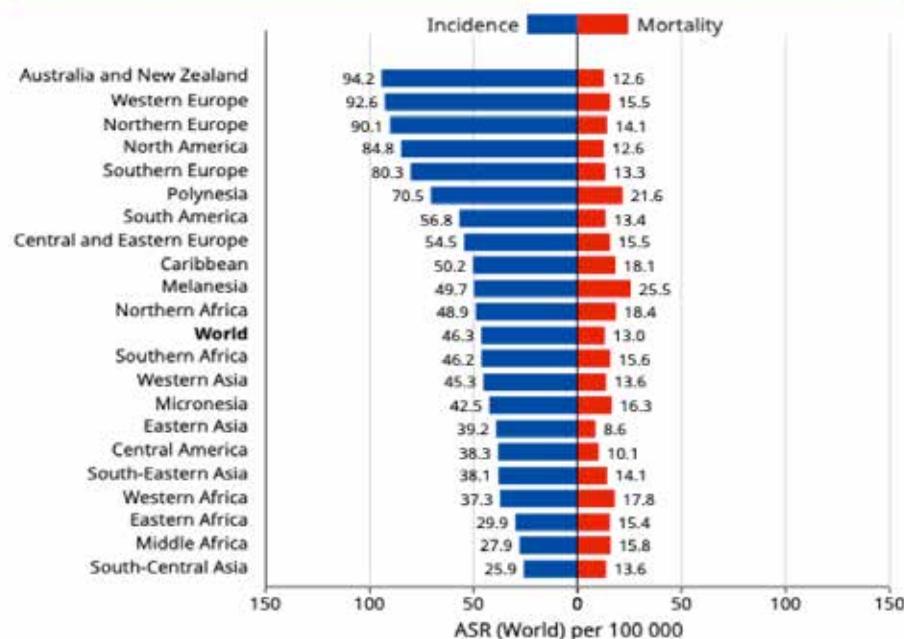


Gráfico Nº 2. Incidencia y mortalidad de cáncer de mama en el mundo. Fuente: International Agency for Research on Cancer - World Health Organization - The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, March, 2019.<sup>3</sup>

Age standardized (World) incidence and mortality rates, breast



En Argentina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, provocando 5.400 muertes por año. En el país se presenta una gran diferencia en la tasa de mortalidad entre diferentes provincias. Jujuy y Santiago del Estero están entre las que tienen un índice más bajo (14 y 14,2 respectivamente), mientras que Tierra del Fuego y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires son los lugares en donde se da una mayor mortalidad (26,5 y 28 respectivamente). Las tasas de mortalidad por cáncer de mama más elevadas se dan entre los 50 (41,6 cada 100.000 mujeres) y los 80 años o más (215,8 cada 100.000 mujeres). Más del 75% de las mujeres con cáncer de mama no tienen ningún antecedente familiar de dicha enfermedad.<sup>1</sup>

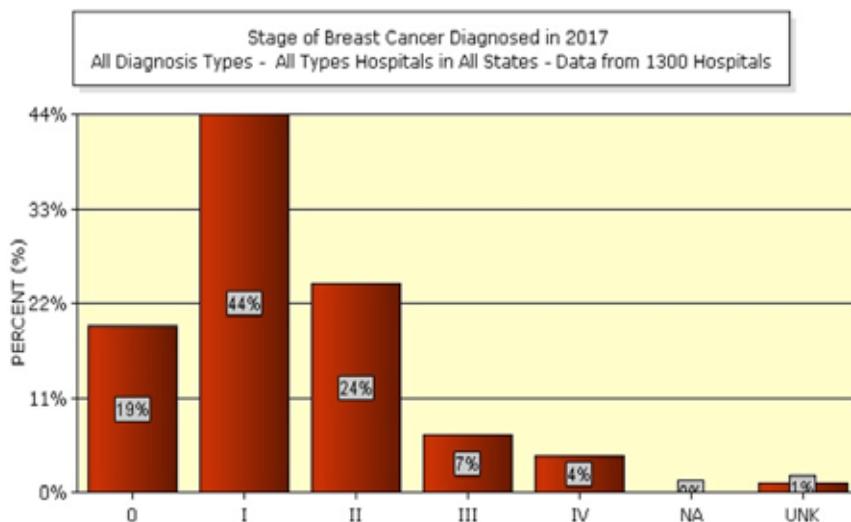
Con respecto al CMLA se estima que se van a diagnosticar 250.000 a 300.000 casos anuales a nivel mundial. Con el advenimiento de la mamografía y la generalización de programas de screening, en poblaciones donde esto se realiza en forma regular, el porcentaje de pacientes con CMLA ronda el 5% (EE.UU.). Sin embargo, en algunos países de bajos recursos la frecuencia es mayor, alcanzando un 40% y hasta un 50% de los casos. Un mejor pronóstico se asocia con la detección en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resulta en un mayor énfasis en las estrategias de detección oportunas y mejoradas.<sup>5</sup>

Según el National Cancer Data Base (NCDB) se informó el porcentaje de pacientes de acuerdo al estadio en el cual fueron diagnosticadas con cáncer de mama dando como resultados que un 44% se encontraba en el estadio I, 24% en el II, 7% en el III y 4% en el IV. Las

pacientes a las que nos referiremos en esta monografía están incluidas principalmente en el estadio III. (Gráfico N° 3)

**Gráfico N° 3. Estadio al diagnóstico de cáncer de mama.**

Fuente: 2020 National Cancer Data Base (NCDB) - Commission on Cancer (CoC) - Monday, August 24, 2020.<sup>76</sup>



Según los datos de SEER (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer) las tasas de supervivencia relativa a tres y cinco años para las mujeres con cáncer de mama en estadio III son del 70% y el 55%, respectivamente. La mediana de supervivencia de las mujeres con

enfermedad en estadio III es de 4,9 años.<sup>26</sup> Estos números ocultan la heterogeneidad de la enfermedad y su pronóstico, ya que el tiempo de supervivencia de una mujer con CMI es significativamente menor.

### 2.3. Diagnóstico y evaluación pretratamiento

La evaluación inicial del paciente con sospecha de patología oncológica es crucial.

El diagnóstico del CMLA está basado en tres pilares fundamentales:

- Evaluación clínica/estadificación.
- Diagnóstico por imágenes
- Estudio anatomopatológico.<sup>7</sup>

Para arribar a un diagnóstico certero, debe comenzarse siempre con una correcta anamnesis orientada hacia la patología mamaria.

Comenzar documentando los antecedentes personales (edad, etnia, sexo), heredofamiliares (cáncer de mama y ovario familiar y edad al diagnóstico) y ginecoobstétricos (menarca, embarazo, anovulatorios, menopausia, THR). También documentar patologías mamarias previas.

Interrogar sobre el inicio de enfermedad actual, tanto la sintomatología como el tiempo de hallazgo de la lesión si es que las hubiera. Prestar, además, particular atención a los signos y síntomas acompañantes que pudieran orientar a pensar que hay enfermedad más allá de la mama.

Realizar un completo examen físico que incluya inspección y palpación con el paciente sentado, en decúbito dorsal y acostado en 45 grados hacia ambos lados,<sup>9</sup> de ambas mamas, axilas, fosa supraclavicular y región infraclavicular. No está demás realizar una inspección cervical.

De ser posible realizar un dibujo esquemático de las mamas de la paciente y ubicar allí los hallazgos. Fundamental consignar en la historia clínica, el tamaño inicial del tumor, para que pueda ser utilizado como dato base, al igual que el compromiso de los ganglios.

La ubicación y tamaño tumoral exacto permitirán estrategias quirúrgicas personalizadas (ej.: cirugía conservadora post neoadyuvancia).<sup>9</sup>

En el caso del CMLA, este tiene determinadas características clínicas que son fácilmente reconocibles tanto en la inspección como en la

palpación tumoral, debido al tamaño o adenopatías locorregionales o a las características de infiltración de la piel, adherencias a planos profundos y/o pared torácica. En los CMLA se pueden encontrar tumores que producen significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no y con infiltración de los ganglios linfáticos regionales.<sup>10</sup> (Figura N° 1)

Se puede ver desde un tumor de gran tamaño con infiltración local, pero sin agresividad sistémica, no teniendo afectación ganglionar, como así también otros tumores más pequeños de crecimiento rápido y escasa afectación local, pero con gran diseminación a los ganglios linfáticos.<sup>6</sup>

Figura A



Figura B



Figura C

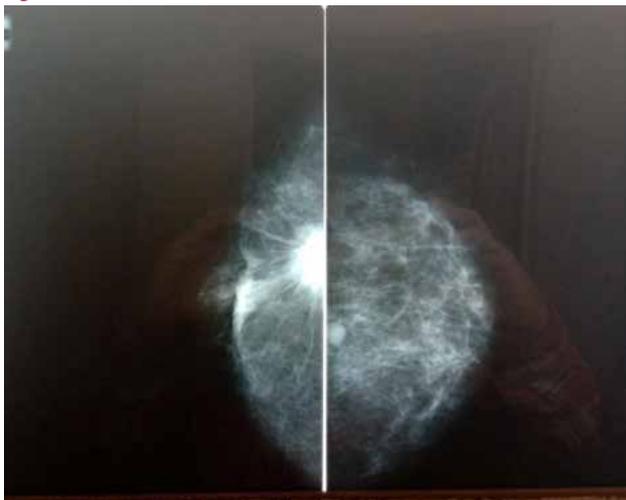


Figura D



Figura 1: A, B, C, D. Paciente de 64 años con cáncer de mama localmente avanzado. Nótese lesión que compromete piel de la mama y retrae pezón. También visible en la mamografía como gran nódulo espiculado que produce retracción de mama derecha en proyección céfalocaudal y oblicua mediolateral.

Fuente: Autoría propia.

En el caso del hallazgo de tumores fijos a la pared torácica, este compromiso puede manifestarse por la presencia de nódulos dérmicos satélites, piel ulcerada o edema objetivado como piel de naranja que está indicando el bloqueo de los linfáticos de la dermis de la mama, y también la presencia de conglomerados ganglionares axilares fijos o la presencia de ganglios supraclaviculares o infraclaviculares palpables.<sup>8</sup> Cuando se trata de tumores mamarios de los cuadrantes centrales pueden aparecer nódulos paraesternales de diverso tamaño, que están sugiriendo la presencia de adenomegalias de la cadena mamaria interna. Otro signo de muy mal pronóstico es el edema franco del brazo homolateral, que indica un bloqueo linfático a nivel axilar. A diferencia de los procesos flogósicos, el edema linfático es de temperatura normal.<sup>10</sup>

En cuanto a los estudios de diagnóstico por imágenes, la mamografía bilateral con prolongación axilar (MX), la ecografía mamaria bilateral y axilar y la resonancia magnética nuclear mamaria con contraste (RMN) aportan numerosa información para avanzar hacia el diagnóstico.

La MX y la ecografía mamaria acompañan al examen clínico para el diagnóstico presuntivo. La primera no solo sirve para visualizar el tumor y sus características (tamaño, número, bordes) sino también para detectar la presencia de microcalcificaciones adyacentes o alejadas del tumor, detalle sumamente importante al decidir la magnitud del tratamiento quirúrgico posterior. La ecografía mamaria sirve para encontrar las raras lesiones no detectadas por la MX y también para medir el tumor basal. También es de suma importancia descartar la presencia de patología en la mama contralateral<sup>10</sup>. Es muy útil ante la presencia de mamas densas<sup>11</sup> y para determinar si están afectados los ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares.<sup>15</sup>

La RMN con curva de captación de Gadolinio, se utiliza cada vez más frecuentemente como parte de la estadificación inicial para descartar lesiones multicéntricas, contralaterales y también para evaluar la respuesta al tratamiento. Su mayor ventaja se obtiene en pacientes con mamas densas que no pueden ser evaluadas con MX, en pacien-

tes portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2 con alto riesgo familiar para cáncer de mama y para determinar el grado de compromiso de la pared torácica.<sup>10</sup>

El calibre es un elemento de medición del tumor, que también nos va a ayudar a medir la respuesta del mismo a la terapia instaurada en forma más exacta.<sup>10</sup>

Pero el diagnóstico de certeza solo va a ser dado por la biopsia histológica del tumor. que se obtiene por punción con aguja gruesa bajo guía ecográfica (Core Biopsy) o sin ella (Trucut) o por biopsia incisional. No es recomendable realizar punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión donde solo se obtiene muestra para citología y tampoco se obtiene material para realizar inmunohistoquímica. De encontrarse adenopatías axilares o adenopatías supraclaviculares fijas, puede emplearse la punción aspiración con aguja fina (PAAF) o Core Biopsy para confirmar el diagnóstico. Con Core Biopsy el material es más representativo lo que permite mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo(vpp) con menores riesgos.<sup>6</sup>

La presencia de RE, RP, HER2, y Ki 67 se determinan a través de la inmunohistoquímica sobre la base del examen histológico del tejido obtenido por biopsia de la lesión. Obtener estos marcadores nos orientará sobre cuál es el tratamiento adecuado para cada tumor y cuál será su pronóstico.<sup>7</sup>

Una vez hecho el diagnóstico, se debe realizar una evaluación completa y una estadificación para determinar la extensión de la enfermedad. Una vez establecida la extensión de la enfermedad local, se debe evaluar el compromiso sistémico.

Según la NCCN Guidelines<sup>12</sup>

#### **- Estadificación clínica del cáncer de mama invasivo**

- Anamnesis y exploración física.
- Pruebas de imágenes como la MX, la ecografía mamaria bilateral y RMN mamaria con Gadolinio (de ser necesaria).
- Rx de tórax.
- Revisión patológica.
- Determinación del estado de los RE, RP, HER2 y Ki67 por inmunohistoquímica.

- Asesoramiento genético si la paciente tiene riesgo de cáncer de mama hereditario.
- Asesoramiento en fertilidad si las pacientes son premenopáusicas.
- Prueba de embarazo en pacientes potencialmente fértiles.
- Asesoramiento psicológico.<sup>12</sup>
- Hemograma completo.
- Perfil metabólico completo, pruebas de función renal y fosfatasa alcalina.
- Centellograma óseo corporal total o bien también puede pedirse PET/TC con fluoruro de sodio (evidencia 2B).
- TAC abdominal y pélvica con contraste o una RMN con contraste.
- TAC de tórax con contraste.
- PET FDG/CT puede ser útil para enfermedades ganglionares regionales insospechadas y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado.
- Previo a la neoadyuvancia es opcional pedir una RMN de mama.<sup>12</sup>

## 2.4. Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado

Inicialmente el CMLA se consideraba una enfermedad en la cual no era posible la resección y de ser posible la misma, de tener un alto riesgo de metástasis, recurrencia local y a lo largo del transitar por ella, la muerte para las pacientes que la padecían.

Actualmente el tratamiento del CMLA, comprende terapia local y sistémica. Dentro del tratamiento local se incluye el tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora, mastectomía) y la radioterapia. Dentro del tratamiento sistémico se cuenta con la quimioterapia neoadyuvante y la adyuvante, los tratamientos hormonales y los anticuerpos monoclonales (antagonistas del receptor HER2).

La estrategia actual es utilizar una combinación de estas terapias lo que se denomina tratamiento multimodal.<sup>10</sup>

## 2.4.1. Neoadyuvancia

### 2.4.1.1. Quimioterapia neoadyuvante (qtna)

La QTNA es el tratamiento sistémico con quimioterápicos administrados como primera opción, generalmente, antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama (también llamada quimioterapia preoperatoria o primaria o de inducción ).<sup>16</sup>

Después de lograr un control local razonable con la combinación de cirugía y radioterapia, la sobrevida del CMLA era poco alentadora por las metástasis a distancia que aparecían en la mayoría de las pacientes dentro de los 24 meses. Por lo tanto, dirigirse al componente sistémico de la enfermedad era un objetivo importante, con el fin de mejorar la SG en estas mujeres. En las últimas tres a cuatro décadas, la quimioterapia adyuvante y QTNA se establecieron firmemente en el manejo del CMLA. El uso de la QTNA en CMLA, se basa en el hecho de que estas pacientes se presentan con frecuencia con micrometástasis y, por lo tanto, tiene sentido iniciar el tratamiento sistémico lo más rápido posible.<sup>32</sup>

El tratamiento sistémico preoperatorio se indicó tradicionalmente con el objetivo de lograr una mayor tasa de resecabilidad (convertir tumores irresecables en resecables) y aumentar la posibilidad de conservación de la mama en tumores resecables (tasa de conversión). La QTNA se acepta, entonces, como el estándar de tratamiento en pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo en estos planificar una estrategia quirúrgica con posibilidades de lograr mejores resultados cosméticos.<sup>17</sup>

Actualmente se agrega la posibilidad tanto de evaluar la sensibilidad in vivo de los tumores a los agentes antineoplásicos como de inferir pronósticos a partir de la respuesta patológica en ciertos subtipos tumorales.<sup>18</sup> Tradicionalmente se utilizaron múltiples esquemas administrados en forma fraccionada, es decir, la mitad del tratamiento previamente a la cirugía y la otra mitad posteriormente.<sup>20</sup>

En los últimos años se introdujeron cambios en la modalidad terapéutica: esta pasó a ser administrada en forma continua antes de la cirugía, y se adicionaron los taxanos a los esquemas existentes, así como la terapia anti HER2. Estas modificaciones permitieron mejorar los resultados del tratamiento neoadyuvante, obteniendo mayor tasa de respuesta patológica, mayor tasa de conservación mamaria y mayor tiempo a la recidiva.<sup>17</sup>

El tratamiento neoadyuvante debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario. Por eso, a todas las pacientes se les realiza una biopsia con aguja gruesa tipo Tru-cut o Core Biopsy con el fin de obtener material suficiente para determinación de RE, RP, HER2 y Ki 67.<sup>13</sup>

La quimioterapia neoadyuvante ha sido incorporada en la mayoría de los centros como parte fundamental del manejo multidisciplinario de esta enfermedad.

#### *2.4.1.1.1. Indicaciones y objetivos de quimioterapia neoadyuvante*

Se debe valorar cuidadosamente la extensión de la enfermedad y la probabilidad de una respuesta tumoral adecuada antes de recomendar QTNA, para aumentar la posibilidad de conservación de la mama.

Dentro de las pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante podemos hacer dos divisiones: (según NCCN 2020, recomendaciones de categoría 2A).

- pacientes con cáncer de mama inoperables dentro de las que se incluyen:

- CMI.
- ganglios axilares con gran masa tumoral o fusionados N2.
- enfermedad ganglionar N3.
- tumores T4.<sup>12</sup>

- pacientes con cáncer de mama operables

- enfermedad HER2 positiva y cáncer de mama triple negativo (CMTN), si T mayor o igual a 2 o N mayor igual a 1.
- tumor mamario grande en relación con el tamaño de la mama en paciente que desee cirugía conservadora.
- enfermedad con ganglios positivos que pueden volverse negativos con QTNA.
- si se necesita tiempo para decidir entre las opciones quirúrgicas.<sup>12</sup>

El CMLA encuentra en el tratamiento neoadyuvante un pilar de la terapia multidisciplinaria, ya que presenta las siguientes ventajas<sup>73</sup>:

- Reducción del tamaño del tumor primario (downstaging) y ganglios positivos, permitiendo en casos seleccionados cirugías menos extensas, facilitando muchas veces la conservación de la mama.
- Medición directa in vivo de la sensibilidad de las células tumorales al régimen de quimioterapia.
- Evitar toxicidad innecesaria en caso de falta de respuesta objetiva a la neoadyuvancia.
- Si por el contrario tenemos RCp identificamos un importante factor pronóstico que se correlaciona con periodos prolongados de remisión y aumento de la SG.
- Administración temprana de quimioterapia para el tratamiento sistémico.
- Disminución de la diseminación quirúrgica tumoral microscópica.
- Llegada de la droga al tumor a través de un sistema vascular intacto.
- Puede volver operables tumores inoperables.
- Deja tiempo para pruebas genéticas.
- Deja tiempo para planificar la reconstrucción de la mama en pacientes que eligen la mastectomía.<sup>12</sup>
- Proporciona información importante sobre el pronóstico de cada paciente individual en función de su respuesta a la terapia. (sobre todo en pacientes con CMTN Y HER2 positivo).
- Permite ajustar o añadir pautas terapéuticas adyuvantes a pacientes con HER2 positivo y CMTN con enfermedad residual.
- Tratar tempranamente la enfermedad metastásica oculta y obtener una mayor SLE.<sup>12</sup>

En contrapartida, podemos enumerar las siguientes desventajas<sup>73</sup>:

- Retraso del tratamiento local con la posibilidad de progresión.
- Puede inducir el desarrollo de una resistencia temprana a la droga.

- Tiene que actuar sobre un tumor de mayor tamaño.
- Puede aumentar el riesgo de complicaciones de la cirugía y la radioterapia.
- Riesgo de sobretratamiento con terapia sistémica si se sobrevalora el estadio clínico.

Se cree que las ventajas son mayores que las desventajas ya sea por la posibilidad de poder realizar un monitoreo de la respuesta al tratamiento como también por la posibilidad de realizar cada vez más cirugías conservadoras.

Existen tres formas de presentación del CMLA<sup>7</sup>:

- Localmente avanzado inoperable de inicio.
- Operable de inicio.
- Operable con criterio de toilette.

Su enfoque terapéutico varía de acuerdo con lo antes mencionado.

En los tumores inoperables de inicio, la terapéutica comienza con QTNA. Si la respuesta es adecuada, se indicará cirugía; de lo contrario continuará con tratamiento sistémico o radioterapia.<sup>7</sup>

En los tumores operables de inicio, se puede optar por la cirugía o la neoadyuvancia, dado que la QTNA es óptima para todas las pacientes que son candidatas a quimioterapia adyuvante. Avalan esta conducta el hecho de que todos los trabajos aleatorizados sobre el tema han demostrado igual sobrevida, sea la quimioterapia administrada antes o después de la cirugía.<sup>7</sup>

En el grupo “operable con criterio de toilette” se incluyen tumores ulcerados, sangrantes, infectados, que dificultan la indicación de un tratamiento sistémico de inicio y para quienes la cirugía permite una mejora en la calidad de vida y un mejor estado general para iniciar los tratamientos sistémicos o radioterapia.<sup>7</sup>

El objetivo primario del tratamiento es mejorar la SLE y la SG mediante la remoción de la enfermedad macroscópica, junto al manejo de la enfermedad microscópica para evitar las metástasis a distancia que constituyen la mayor causa de la mortalidad. El objetivo secundario es tener un buen control locorregional, el mejor resultado cosmético y con las menores secuelas.<sup>10</sup>

#### 2.4.1.1.2. Esquemas en QTNA

Como premisa el tratamiento de QTNA debe ser efectivo y con la menor toxicidad posible.

Para poder determinar cuál es el esquema de QTNA más efectivo y a la vez el que produce menor toxicidad, se realizaron y siguen realizándose ensayos en forma continua. Cuando los pacientes reciben terapia sistémica preoperatoria, los regímenes deben ser los mismos que los establecidos como seguros y activos en el entorno adyuvante.<sup>62</sup>

La respuesta al tratamiento de inducción permitiría evaluar la efectividad de la terapia sistémica en uso.

Se han diseñado diferentes ensayos fase III aleatorizados con el objetivo de comprobar si la QTNA es mejor que la quimioterapia adyuvante (QTA), por lo que se han administrado los mismos esquemas de quimioterapia antes y después de la cirugía. Los objetivos primarios en la mayoría de estos estudios han sido evaluar la SG y SLE.<sup>35</sup>

El estudio NSABP-B-18 fue el primero en mostrar la mayor tasa de cirugía conservadora de la QTNA con respecto a la QTA (68% frente a 60%). En el estudio B-18 se incluyeron 1523 enfermas divididas en dos ramas: QTNA o QTA. En ambos casos se usaron 4 ciclos AC (adriamicina + ciclofosfamida). De 683 enfermas evaluadas de la rama preoperatorio el 79% respondió a la quimioterapia y sólo el 3% desarrolló progresión tumoral durante el tratamiento. El 36% mostró una respuesta clínica completa (RCc) pero sólo el 13% alcanzó una RCp, incluyendo un 4% con enfermedad residual in situ. Hubo además una significativa mayor proporción de cirugía conservadora con la QTNA en comparación al uso de cirugía seguida de QTA (68% contra 60%). Sin embargo, la sobrevida a cinco años resultó prácticamente idéntica. Se demostró, además, que la QTNA provocaba una disminución de la presencia y magnitud del compromiso axilar, se comprobó una mejor sobrevida entre las enfermas que tenían una remisión completa e igualmente se pudo apreciar que la respuesta a la QTNA era un factor pronóstico independiente, pero con un impacto menor a factores conocidos, antes de iniciar el tratamiento, como el tamaño tumoral, el compromiso axilar y la edad.<sup>36</sup>

Datos similares informó el EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) en otro gran estudio aleatorizado de QTNA en pacientes con cáncer de mama operable. De este estudio también se concluyó que la QTNA puede disminuir en grado significativo la estadificación de tumores primarios en pacientes con CMLA.<sup>37</sup>

En el estudio ECTO (European Cooperative Trial in Operable breast cancer) el porcentaje de cirugía conservadora fue mayor en la QTNA (65% frente a 34%). A los 5 años de seguimiento, la SLE y la SG fueron similares en las 2 ramas.<sup>38</sup>

Se observó que la mayoría de los tumores responden a la QTNA con disminución del estadio obteniéndose así una mayor tasa de conservación de la mama en pacientes que originalmente hubieran requerido una mastectomía.<sup>47</sup>

Cabe destacar que las pacientes deben recibir el tratamiento de QTNA completo antes de la cirugía. Se debe evitar interrumpir el mismo por la cirugía y luego retomarlo. Solo se debe interrumpir cuando exista progresión de la enfermedad.<sup>29</sup>

La respuesta clínica tumoral se observa en un alto porcentaje de los tumores primarios, en las pacientes que reciben QTNA, que varía en función del tipo de quimioterapia y el número de ciclos. Se han diseñado varios estudios para definir esto último.<sup>47,66</sup>

El NSABP-B27 es el mayor estudio (2411 pacientes) que compara QTNA con antraciclinas y taxanos.<sup>39</sup> En este estudio se comparó el uso de 4 ciclos de AC (adriamicina y ciclofosfamida) preoperatorio (rama I) con la adición de cuatro dosis de docetaxel luego de los 4 AC antes de la cirugía (rama II) o bien luego de la cirugía, como adyuvancia (rama III). La adición de docetaxel al esquema preoperatorio permitió doblar la frecuencia de RCp, considerando como tal la ausencia de enfermedad invasora. La rama II logró esta condición en el 26.1% contra 12.8% de la rama I y 14.3% de la rama III. Sin embargo, las tres ramas tuvieron la misma SLE y SG. Como conclusión del trabajo el agregado de taxanos a antraciclinas aumenta la RCp (13 a 26%). La RCp es mayor en pacientes con receptores hormonales negativos, y las pacientes que logran RCp tienen mayor SLE y SG que las que tienen enfermedad residual en el momento de la cirugía.<sup>39</sup>

En el estudio ACCOG se aleatorizó a 363 pacientes con CMI o CMLA a 6 ciclos de AC (doxorubicina más ciclofosfamida) o AD (doxorubicina más docetaxel). A los 32 meses de seguimiento, no había diferencias significativas entre las 2 ramas en términos de cirugía conservadora (el 20 frente al 20%), RCp (el 24 frente al 21%) o porcentaje de recaída (el 31 frente al 25%).<sup>40</sup>

Existen muchas combinaciones usadas en QTNA, la que consigue el mayor porcentaje de RCp (22-31%) es la de antraciclinas seguida de taxanos.<sup>41</sup>

Numerosos estudios evaluaron la forma y cantidad en que debían administrarse estas drogas.

En el estudio GeparDuo<sup>17</sup>, se aleatorizó a 913 pacientes a 4 ciclos de AD (doxorubicina más docetaxel) cada 2 semanas o 4 ciclos de AC (doxorubicina más ciclofosfamida) cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de D. La rama secuencial estaba asociada a mayor RCp y cirugía conservadora.<sup>42</sup>

En el estudio AGO<sup>18</sup>, se aleatorizó a 631 pacientes a 3 ciclos de dosis densas de epirubicina, seguido de 3 ciclos de dosis densas de paclitaxel, o 4 ciclos de epirubicina más paclitaxel cada 3 semanas seguidos de cirugía. El esquema de dosis densas estaba asociado con una mayor RCp y cirugía conservadora.<sup>43</sup>

En el estudio de Green<sup>19</sup>, se aleatorizó a 258 pacientes a 12 ciclos de paclitaxel semanal o cada 3 semanas por 4 ciclos seguidos de 4 ciclos de FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida). El esquema semanal se asoció a una mayor y cirugía conservadora.<sup>44</sup>

Estos estudios indican que el esquema secuencial de antraciclinas y taxanos se asocia a mejores resultados que el esquema concurrente.

En algunos estudios se ha evaluado la respuesta durante el tratamiento con la intención de optimizar el esquema de quimioterapia que se debe administrar.

En el estudio de Aberdeen (TAX 301), en las pacientes que consiguieron una respuesta clínica completa (RCc) a CVAP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) por 4 ciclos, el cambio a docetaxel aumentó el número de respuestas (el 85 frente al 64%), RCp (el 31 frente al 15%), SLE a 5 años (el 90 frente al 72%), SG a los 5 años (el 97 frente al 78%) y cirugía conservadora (el 67 frente al 48%). Incluso las pacientes que no respondieron tenían buena respuesta a docetaxel con un porcentaje de respuesta global del 47%.<sup>45</sup> Esto demostró ampliamente la importancia de agregar taxanos al régimen de QTNA.

En el estudio GeparTrio<sup>23</sup> con un diseño similar, si después de 2 ciclos de QTNA esquema TAC había una reducción del tumor superior al 50%, las pacientes se aleatorizaban a 4 o 6 ciclos más de TAC. Se aleatorizó a las no respondedoras a 4 ciclos más de TAC o 4 ciclos de vinorelbina y capecitabina. De las 627 pacientes no respondedoras, se observó que no había diferencias entre las 2 ramas en términos de RCc, RCp y cirugía conservadora. La RCp fue muy baja en las 2 ramas (el 7 frente al 2%), similar a los resultados del estudio Aberdeen.<sup>46</sup>

La duración óptima de un régimen de quimioterapia concurrente de taxanos y antraciclinas es de hasta 6 ciclos, se concluyó que la administración de más de 6 ciclos de TAC, agrega poco o ningún beneficio en cuanto a respuesta patológica completa y agrega toxicidad.<sup>49</sup>

**Tabla 2. Sumario de los resultados de los estudios con neoadyuvancia.**

Estudio	N	QT	cRR (%)	pCR (%)	CC (%)
NSAP-B18	1.523I-IIIA	C→ACx4ACx4→C	80	13	67 frente a 60(p = 0,002)
NSABP-B27	2.411I-IIIA	ACx4→CACx4→Dx4→CC→ACx4→Dx4	90,7 frente a 85,5(p < 0,001)	26,1 frente a 13,7(p < 0,001)	
EORTC	698I-IIIB	C→FECx4FECx4→C	49	4	37 frente a 21
ECTO	1.355 I-III		78	23	65 frente a 34(p < 0,001)
ACCOG	363T ≥ 3 cm o CMI	ACx6→CirATx6→Cir	71 frente a 61(p = 0,06)	24 frente a 21(p = 0,61)	20
GEPARDUO	913T2-3N0-2M0	AD2wx4→CIRACx4→Dx4→CIR	85 frente a 75(p < 0,001)	14 frente a 7(p < 0,001)	75 frente a 66(p < 0,005)
AGO	631IIA-IIIB	E2wx3→T2wx3ETx4		18 frente a 10(p = 0,03)	66 frente a 55(p = 0,26)
GREEN	258 I-IIIB	Twx12→FACx4Tx4→FACx4		28 frente a 15(p = 0,02)	p = 0,05
ABERDEEN	162IIA-IIIB	CAVPx4→CAVPx4→CirCAVPx4→Dx4→Cir	85 frente a 64(p = 0,03)	31 frente a 15(p = 0,06)	67 frente a 48(p = 0,01)
GEPARTRIO	2.090T ≥ 2 cm, T4 o N3	TAC→NX		7 frente a 2	

AC: doxorubicina más ciclofosfamida; AD: doxorubicina y docetaxel; AT: doxorubicina y paclitaxel; C: ciclofosfamida; CAVP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; CC: cirugía conservadora; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo; D: docetaxel; ET: epirubicina y paclitaxel; FAC: fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida; FEC: fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; NX: vinorelbina y capecitabina; pCR: respuesta patológica completa; RR: porcentaje de respuestas; QT: quimioterapia; TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. Fuente: Velasco Capellas M. et al.<sup>47</sup>

Existen numerosos esquemas con distintas drogas para realizar QTNA. Los recomendados según pautas del Instituto Roffo del año 2018, se basan en la administración de antraciclinas y taxanos, dado que estos, obtienen tasas de RcP mayores que sólo con antraciclinas. Los esquemas pueden ser secuenciales o concomitantes. Actualmente se

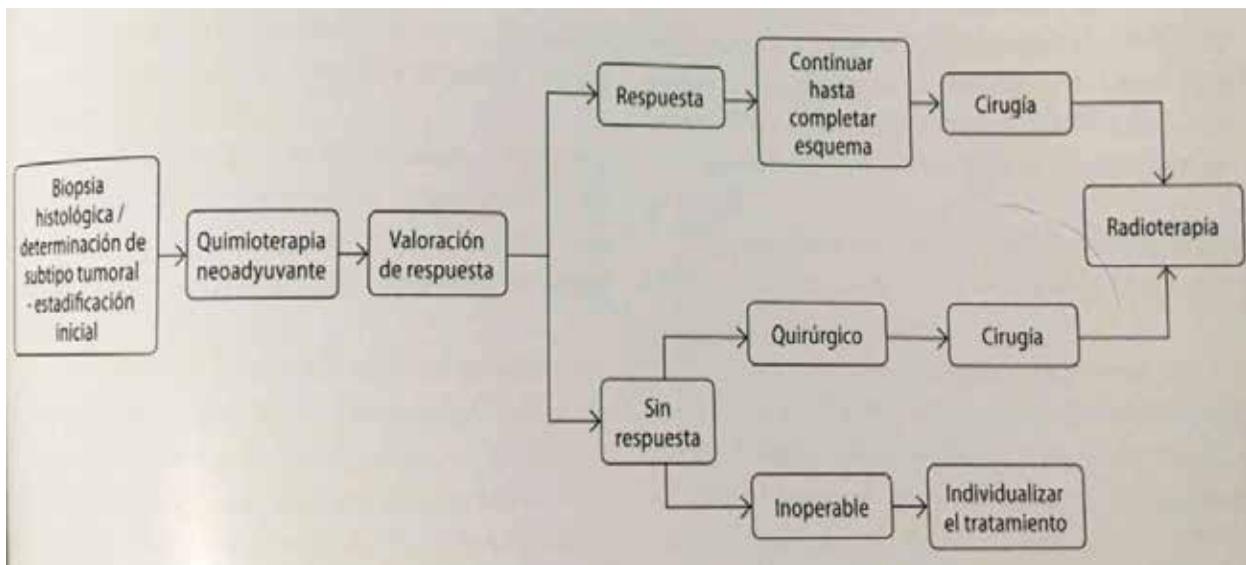
utiliza QTNA concurrente con doxorubicina cada 21 días + paclitaxel semanal hasta completar 6 ciclos de tratamiento. Otros esquemas utilizan adriamicina y ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos seguidos de 12 semanas de paclitaxel y trastuzumab (HER2 positivo) hasta completar un año. También suele utilizarse paclitaxel por 12 semanas, seguido de FEC75 (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) cada 3 semanas con trastuzumab, iniciando el día 1.<sup>29</sup>

Luego de terminada la QTNA continuar en los casos posibles con cirugía (si hay respuesta adecuada). Las pacientes deben completar el tratamiento multimodal con radioterapia, de acuerdo a las indicaciones de la enfermedad previa, independientemente de la respuesta alcanzada y el tipo de cirugía. Todas las pacientes con RE y RP positivos deben recibir terapia endocrina al finalizar la quimioterapia. Todas las pacientes con HER2 positivo, se benefician con trastuzumab por 1 año, concurrente con taxanos aumentando la RCp 3,2 veces.<sup>12</sup>

Gracias a los perfiles de expresión génica, se ha observado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, dividida en diferentes subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2 positivo y CMTN) los cuales tendrán diferencias en términos de pronóstico y respuesta a la quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante debe ser adaptado según el perfil biológico del tumor primario.<sup>29</sup>

Los tumores con receptores hormonales positivos se benefician con tratamientos más prolongados, los HER2 negativos de dosis mayores de antraciclinas, los triples negativos de esquemas a dosis densas con antraciclinas y taxanos, y los HER2 + de la adición de trastuzumab.<sup>12</sup>

**Algoritmo 1. Manejo del cáncer de mama localmente avanzado.**  
Fuente: Instituto Roffo.<sup>7</sup>



En el algoritmo 1 se describen de manera sencilla los pasos a seguir de acuerdo a la respuesta o no respuesta a la QTNA. De responder a la misma se debe continuar con el esquema completo indicado y posterior cirugía conservadora si se dan las condiciones para su realización y luego completar el esquema multimodal con radioterapia. De no evidenciarse respuesta a QTNA la paciente será no respondedora y de existir la posibilidad de cirugía ésta debe realizarse y luego radioterapia. De no poder realizarse cirugía y no responder a la QTNA se podrá optar por un esquema de QTNA alternativo.

#### 2.4.1.2. Rol de antagonistas del receptorher2

Aproximadamente entre 10 a 30% de todos los cánceres de mama tienen amplificación génica o sobreexpresión (o ambos) del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), perteneciente a una familia de receptores transmembrana. Está constituido por receptores tirosina quinasa involucrados en la regulación de la proliferación y la supervivencia de células epiteliales. Posee dos dominios extracelulares de unión a ligandos, ricos en cisteína, un dominio transmembrana y finalmente el dominio intracelular asociado a la actividad enzimática de tirosina quinasa. La expresión de este receptor constituye un factor predictivo de respuesta a diferentes drogas dirigidas contra este blanco terapéutico que tiene además valor pronóstico. Las pacientes con sobreexpresión del HER2 (o positivas) tienen peores resultados a largo plazo.<sup>49</sup>

Sólo son elegibles para tratamiento con terapia anti HER2 aquellas pacientes con tumores HER2 (+) 3+ por inmunohistoquímica o con HER2 amplificado por FISH o CISH.<sup>50</sup>

Trastuzumab se ha constituido en el tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes. En los últimos años nuevas drogas han sido aprobadas con el fin de actuar en forma sinérgica con trastuzumab tanto para potenciar su efecto, como para revertir la resistencia al mismo; tal es el caso de pertuzumab.<sup>50</sup> No se debe dejar de mencionar el lapatinib y bevacizumab, entre otros.

Existen varios estudios que evaluaron la importancia del uso de trastuzumab neoadyuvante y gracias a los cuales actualmente se encuentra en uso.

El estudio NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) aleatorizado, multicéntrico, controlado, de fase III, en mujeres con CMI o CMLA HER2 positivo en el cual las 235 participantes recibieron QTNA sola o con 1 año de

trastuzumab (simultáneamente con QTNA y continuada después de la cirugía). Se incluyó un grupo paralelo con enfermedad HER2 negativo que recibió QTNA sola (99 pacientes). El objetivo principal del estudio fue valorar la SLE. Se realizó un seguimiento de 5,4 años. La SLE a 5 años fue del 58% en los pacientes del grupo de trastuzumab y del 43% en los del grupo de QTNA. La SLE estuvo fuertemente asociada con la remisión patológica completa en pacientes que recibieron trastuzumab, 68 pacientes con RCp (45 con trastuzumab y 23 con quimioterapia sola)<sup>50</sup>. Estos resultados muestran un beneficio sostenido en la SLE de la terapia neoadyuvante que contiene trastuzumab seguida de trastuzumab adyuvante en pacientes con CMLA o CMI, y brindan una nueva perspectiva sobre la asociación entre la remisión patológica completa y los resultados a largo plazo en enfermedad positiva para HER2.<sup>51</sup>

En el estudio prospectivo GEPARQUATTRO se evaluó la eficacia de administrar trastuzumab simultáneamente con QTNA basada en antraciclina-taxanos, en pacientes con CMLA y HER2 positivo. Fueron tratadas preoperatoriamente con cuatro ciclos de epirrubicina/ciclofosfamida seguidos de cuatro ciclos de docetaxel con o sin capecitabina y trastuzumab cada 3 semanas durante todos los ciclos de quimioterapia. La tasa de RCp fue del 31,7%, que fue un 16% más alta que la del grupo de referencia (15,7%). Se concluyó que la combinación de trastuzumab con QTNA basada en antraciclinas y taxanos da como resultado una tasa alta de RCp sin toxicidad temprana clínicamente relevante, por lo tanto se debe considerar la combinación de quimioterapia con trastuzumab cuando se administra tratamiento neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.<sup>48</sup>

Estos y otros estudios, permitieron concluir que la asociación entre la QTNA y el trastuzumab aumenta la eficacia del primero, por lo que puede ser considerado de rutina en el tratamiento de pacientes portadoras de tumores HER2 positivos.<sup>50</sup>

El estudio GEPARQUINTO realizó una comparación entre la eficacia del trastuzumab con lapatinib combinados con QTNA. Una rama con epirubicina y ciclofosfamida con trastuzumab y la otra con lapatinib. La RCp fue del 50,4% en la rama de trastuzumab, frente al 35,2% en la rama de lapatinib.<sup>52</sup>

En el NEOSHPERE se aleatorizó a las pacientes HER2 positivo a cuatro ramas con trastuzumab más docetaxel (TH), docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (THP), trastuzumab y pertuzumab (HP) y docetaxel con pertuzumab (TP). La RPe fue mayor en la rama THP del 45,8% frente al TH del 29%. Estos resultados demuestran la superioridad de la ac-

tividad antitumoral de THP, lo que justifica seguir estudiando los dos anticuerpos monoclonales con o sin docetaxel en mujeres HER2 positivo en enfermedad en estadios iniciales o enfermedad metastásica.<sup>53</sup>

El estudio TRYPHAENA compara cardiotoxicidad de diferentes esquemas con bloqueo dual y además reporta el porcentaje de RPC más alto en HER2 positivo.<sup>54</sup>

El estudio NEOALTTO comparó la eficacia de lapatinib más paclitaxel, frente a trastuzumab más paclitaxel y frente a lapatinib concomitante con trastuzumab más paclitaxel de forma neoadyuvante en pacientes HER2 positivo. La RPC fue mayor en la combinación de lapatinib más trastuzumab comparado con trastuzumab y lapatinib (el 51,3 frente al 29,5 y frente al 24,7%, respectivamente).<sup>55</sup>

Queda demostrado con los múltiples estudios que se han realizado, que la doble combinación de agentes anti HER2 asociado a QTNA parece ser una estrategia eficaz.

El tratamiento concurrente con trastuzumab en pacientes con enfermedad HER2 + aumentó la posibilidad de RCp 3.2 veces. En pacientes HER2+ en las que, ya sea por su estadio clínico o de índole quirúrgica, se haya decidido realiza tratamiento neoadyuvante se utilizaran de no mediar ninguna contraindicación, 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, pudiéndose reemplazar el docetaxel por paclitaxel semanal, continuando con trastuzumab luego de la cirugía hasta cumplir el año. En consecuencia, en pacientes HER2 negativos se plantea QTNA con AC por 4 ciclos cada 3 semanas seguido de doce semanas de Paclitaxel.<sup>29</sup>

Por último, el controvertido estudio CREATE X muestra el beneficio en SLE Y SG en pacientes con enfermedad residual post neoadyuvancia con capecitabina en especial en la población triple negativo.<sup>77</sup>

#### 2.4.1.3. Terapia endocrina neoadyuvante

Se comenzó a considerar, hace algún tiempo, el uso de hormonoterapia neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con factores de buen pronóstico como el subtipo luminal A, con RE y RP positivos, HER2 negativo y Ki67 menor de 14, indicando inhibidores de la aromatasa por 6 a 12 meses antes de la cirugía.<sup>7</sup>

Se implementa como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento quirúrgico para mejorar la operabilidad de tumores grandes, posibilitando en muchos casos una cirugía conservadora.<sup>10</sup>

En St. Gallen 2019, se estableció que la terapia endocrina neoadyuvante sin citotóxicos era electiva en postmenopáusicas con RE+. Se consideró que dicho tratamiento se debe implementar por al menos 6 meses o hasta que la respuesta tumoral sea máxima.<sup>56</sup>

Al parecer, para este tipo de terapia, los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifeno, ya que, como agentes de primera línea, ejercen mayor efecto (83% vs 56%). Esto sucede porque, como terapia neoadyuvante, generan una tasa de regresión tumoral superior a la del tamoxifeno y facilitan la posibilidad de una cirugía conservadora.<sup>57,58</sup>

El estudio del Royal Marsden Hospital, denominado IMPACT, aleatorizó 330 pacientes posmenopáusicas con RE+ y criterios para neoadyuvancia en tres grupos, a saber; con tamoxifeno 20 mg día, con anastrozol 1 mg día y con la combinación de ambos. Los datos objetivos de respuesta al tratamiento fueron de 37,2% para el anastrozol, 36,1% para el tamoxifeno y de 39,4% para la combinación.<sup>59</sup>

En caso de utilizarse en pacientes premenopáusicas un inhibidor de la aromatasa se debe indicar la supresión ovárica.<sup>12</sup>

Se utiliza en esquemas neoadyuvantes:

- Inhibidor de la aromatasa por 3 o 4 meses, si no hay respuesta rotar a tamoxifeno.
- Tamoxifeno (desde el inicio) por 3 o 4 meses.

Algunos estudios comprueban que la tasa de respuesta está directamente relacionada con la duración del tratamiento. En una serie retrospectiva que incluyó 102 pacientes con tumores positivos para RE y RP, y que fueron tratadas con letrozol neoadyuvante, se observó que la tasa de RCp aumento con el tiempo de exposición: 2,9 % con 4 meses y 20,6 % con 12 meses.<sup>60</sup>

En caso de obtenerse respuesta, estos tratamientos pueden mantenerse por tiempo prolongado y ser extendido hasta 12 meses. Para la terapia endocrina neoadyuvante se puede realizar evaluación clínica trimestral.<sup>31</sup>

La gran ventaja de esta modalidad terapéutica, en caso de utilizarse sola, es que se evita a las pacientes ancianas, con enfermedades asociadas, o que opten por no recibir la neoadyuvancia, los efectos tóxicos potenciales de la quimioterapia.

#### 2.4.1.4. Seguimiento en neoadyuvancia

##### 2.4.1.4.1. Valoración clínica de la respuesta

La evaluación clínica y las imágenes son el pilar principal para monitorear la respuesta clínica al tratamiento y ayudan a la identificación temprana de la progresión potencial de la enfermedad.<sup>12</sup>

Las imágenes deben incluir MX y una ecografía mamaria, tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante. La RMN con Gadolinio, es la modalidad más precisa y sensible para identificar la enfermedad residual después del tratamiento y puede ser útil a los fines de la planificación quirúrgica. El avance tecnológico de la RMN ha permitido que la imagen diagnóstica se aproxime a la imagen molecular. El PET permite valorar la respuesta y detectar posibles sitios metastásicos.<sup>29</sup>

Las pacientes que reciben QTNA deben ser nuevamente evaluadas después de cada ciclo para documentar la respuesta al tratamiento. Se debe colocar, antes de iniciar la QTNA uno o dos marcadores de tipo clip bajo guía ecográfica o mamográfica (si son lesiones nodulares se suele usar uno central, y si son lesiones más extensas, se utilizan 2) o cuando el tumor haya disminuido su tamaño a menos de 2 cm. Si se coloca antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, puede suceder que el tumor disminuya su tamaño de manera excéntrica, lo que dejaría al marcador en el margen del tumor residual y no en el centro. Luego de colocar los clips se debe realizar una MX o ecografía de control, para documentar la correcta posición del mismo.<sup>13</sup>

Para valorar la respuesta a la QTNA se calcula la diferencia del tamaño tumoral del estudio pre-QTNA de estadificación locorregional con el estudio pos-QTNA realizado tras 10-15 días de haber finalizado la terapia sistémica. Las imágenes multiplanares nos ayudan a establecer el tamaño tumoral mayor en los 3 ejes del espacio.<sup>63</sup>

Con los agentes quimioterapéuticos más nuevos, la respuesta del carcinoma de mama a la quimioterapia preoperatoria puede ser espectacular. En algunos pacientes, el tumor ya no es visible ni en la MX ni en la ecografía, lo que dificulta o incluso imposibilita la localización preoperatoria. Al colocar un marcador radiopaco se puede localizar con seguridad el lecho tumoral en la cirugía. Mediante varios estudios se ratificó que la colocación de clips metálicos guiado por imágenes mediante una técnica simple antes de la QTNA era un método bien tolerado, seguro y rentable para la localización preoperatoria precisa del lecho tumoral y para evaluar la respuesta a la terapia.<sup>14,15</sup>

Los ciclos propuestos de QTNA deben completarse a menos que haya evidencia de progresión de la enfermedad.<sup>30</sup>

Para poder valorar la respuesta clínica, se siguen lineamientos como los de la UICC (Unión Internacional de Control del Cáncer), que considera los siguientes parámetros:

- Respuesta clínica completa (RCc): cuando no se objetiva clínicamente ni en diagnóstico por imágenes tumor residual ni adenopatías.
- Respuesta clínica parcial: cuando el tumor medido en dos diámetros se redujo en un 50% o más.
- Enfermedad estable: cuando la reducción del tumor medido en sus dos diámetros es inferior al 50%
- Progresión de enfermedad: cuando se objetiva un aumento del 20% o más en el tamaño.<sup>7</sup>

Existen otras clasificaciones como la de la OMS y desde el 2009 la clasificación de RECIST 1.1 para tumores sólidos. Esta tiene en cuenta la sumatoria del diámetro mayor del tumor medida especialmente por imágenes (o con calibre) y el diámetro transversal de los ganglios. Se consideran los siguientes parámetros:

- Respuesta completa: ausencia de tumor residual.
- Respuesta parcial: la sumatoria de los diámetros (mama y ganglios) se redujo un 30% con respecto al inicio.
- Progresión: cuando se objetiva un aumento superior al 20% con respecto a la mejor respuesta alcanzada más un aumento absoluto de 5 mm o la aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: cuando no califica para respuesta parcial o progresión de enfermedad.<sup>61</sup>

La valoración clínica de la respuesta, debe ser realizada en forma precoz para monitorear, cuantificar y sobre todo para suspender el tratamiento en caso de no hallarse respuesta.<sup>61</sup>

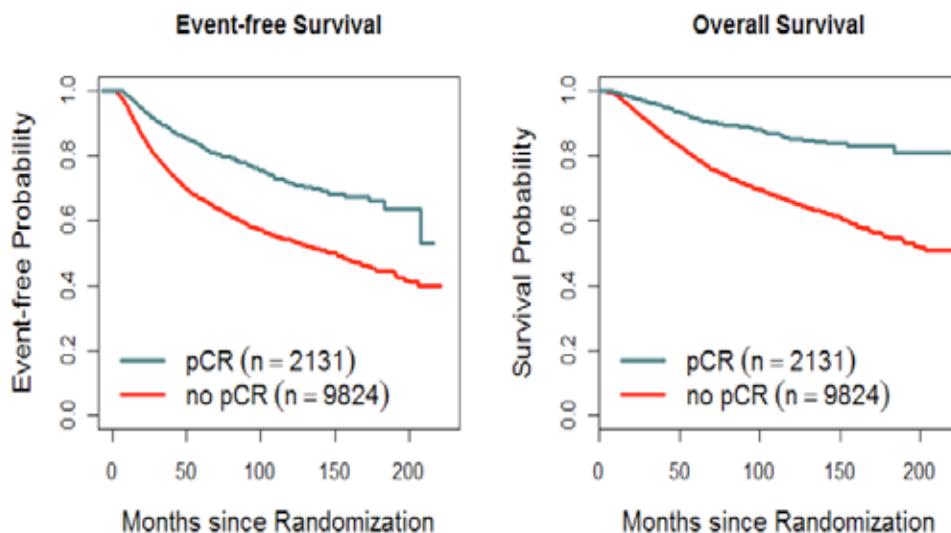
#### *2.4.1.4.2. Valoración patológica de la respuesta*

El estudio histológico de la pieza quirúrgica se considera el gold standard, para determinar la enfermedad residual.<sup>63</sup>

La respuesta completa patológica (RCp), es la ausencia del componente infiltrante tanto en la mama como en los ganglios, luego de la terapia neoadyuvante y se asocia a un aumento de SLE y a una SG extremadamente favorable (Gráfico N° 3).<sup>12</sup>

**Gráfico N° 4. Asociación de RCp con SLE y SG. Metaanálisis de estudios aleatorizados de neoadyuvancia con 200 pacientes y seguimiento de 3 años.**

Fuente: Cortázar P y col.<sup>72</sup>



Por lo tanto, hay que poner especial atención en encontrar y evaluar el lecho tumoral en las piezas quirúrgicas. Estas piezas se estadifican según la AJCC teniendo en cuenta el tamaño del tumor residual y el status ganglionar. Además, deben cortarse en lonjas paralelas y mamografiarse, si es que no se observa tumor residual evidente, a fin de incluir todas las áreas sospechosas para el estudio microscópico. Igualmente, esta clasificación no refleja fehacientemente lo que ocurre en el tumor, ya que no es lo mismo un tumor de 5 cm de diámetro con un 80% de celularidad que otro del mismo tamaño y 20% de la misma.<sup>7</sup>

Existen para ello distintas clasificaciones, una de las más utilizadas es la del MD Anderson, conocida como RCB (Residual Cancer Burden) que complementa al “yp TNM”, ya que además de medir el tumor residual, valora el porcentaje de celularidad dando una idea más exacta de la respuesta a la droga utilizada.<sup>29</sup>

Se utilizan 5 parámetros: medida del tumor tratado en la mama, porcentaje de celularidad, porcentaje de carcinoma “in situ”, número de ganglios metastásicos y tamaño de la metástasis mayor. Se ingresa

al sitio [www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) y se obtiene un valor numérico y la clase de respuesta. Esta varía desde RCB 0 (respuesta

patológica completa) cuando no se observa tumor en la mama ni en los ganglios, RCB I cuando el tumor residual es mínimo, RCB II cuando la respuesta es parcial y RCB III cuando el tumor residual es extenso.<sup>29,61</sup> (Tabla N° 4)

Existen numerosas formas de clasificar la respuesta patológica tumoral a la QTNA, una de las más usadas, como se describe a continuación es la descrita en la Tabla N° 5.

**Tabla 4. Clasificación de carga tumoral residual (RCB).**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

RCB 0	pCR	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB I	pPR	Respuesta parcial
RCB II		
RCB III	pNR	Quimiorresistencia

**Tabla 5. Clasificación de respuesta local de Miller & Payne.**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

G5	Respuesta patológica completa	Sin evidencia de tumor residual invasivo; puede incluir lesión <i>in situ</i> .
G4	Focos microscópicos de carcinoma invasivo	
G3	Respuesta patológica parcial	Reducción marcada de celularidad tumoral invasiva entre 30% y 90% de la masa tumoral.
G2	Reducción discreta de celularidad tumoral invasiva de < 30% de la masa tumoral.	
G1	Enfermedad estable	Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de celularidad invasiva.

Con respecto al estado ganglionar, sigue siendo un factor pronóstico independiente de mucha importancia post QTNA. Generalmente suele existir correlación entre la respuesta tumoral en la mama y la respuesta ganglionar. Puede ser más dificultoso detectar metástasis ganglionar ya que estos se encuentran atróficos y con fibrosis, por lo que el número de ganglios encontrados posterior a la QTNA es inferior. También suelen hallarse áreas mixoides o mucinosas que representan remisión tumoral. Existe una clasificación de respuesta ganglionar que se describe a continuación<sup>61</sup> (Tabla N° 6)

**Tabla 6. Clasificación de respuesta ganglionar de Myller & Payne**

Fuente: Pla Farnós M.J.<sup>61</sup>

A	Ganglios linfáticos negativos	Sin cambios atribuibles a quimioterapia
B	Ganglios linfáticos positivos	
C		Con evidencia de respuesta parcial
D	Ganglios linfáticos negativos	Con cambios post-quimioterapia

A pesar de la dificultad para evaluar con precisión la respuesta, los pacientes que tienen respuestas clínicas o patológicas completas a la QTNA tienen mejores resultados. Kuerer y col. informaron una serie de 372 pacientes con CMLA que fueron todas tratadas con QTNA basada en antraciclinas. Un total de 43 (12%) pacientes lograron una RCp y tuvieron una tasa de sobrevida significativamente mejor. Aunque el tiempo de sobrevida de los que respondieron fue mejor que el de los que no respondieron, el 13% de los que respondieron completamente había recaído o muerto a los 5 años.<sup>74</sup>

En la mayoría de los estudios la RCp varía entre el 5-40% y se asocia con 80% de SG a 10 años, independientemente del esquema y del subtipo de enfermedad. La probabilidad de RCp es mayor en los tumores HER2 positivos y triples negativos (40-50%) que en tumores luminales (5-10%).<sup>7</sup>

Otras investigaciones refieren que las tasas de RCp oscilan entre el 6-15% de los casos en los regímenes basados en antraciclinas, hasta el 30% con adición de taxanos y hasta el 65% en pacientes HER2 positivo, añadiendo trastuzumab.<sup>66</sup>

Son predictores de RCp el alto grado histológico, la histología no lobulillar, (excepto carcinoma metaplásico), RE negativo, necrosis tumoral y sobreexpresión de HER2.<sup>61</sup>

La respuesta a la QTNA es un predictor a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento.<sup>33</sup>

En la actualidad hay pruebas suficientes que indican que, si la QTNA conduce a una RCp, el paciente disfrutará de un mejor resultado. Por lo tanto, la evaluación del grado de respuesta a la QTNA tiene un impacto importante en la selección y el manejo del seguimiento y define el resultado de cada paciente.<sup>64</sup>

## 2.5. Carcinoma mamario inflamatorio

El CMI es un subtipo clínico distinto de CMLA y corresponde al 2-4 % de los casos de cáncer de mama. La mayor incidencia se da en el Norte de África. Posee un comportamiento particularmente agresivo y mal pronóstico. A pesar de su baja incidencia, contribuye al 7% - 10% de la mortalidad por cáncer de mama.<sup>67</sup>

El término CMI, se introdujo a través de Lee y Tannenbaum, en el año 1924, estableciendo así los primeros conocimientos acerca de esta entidad, a partir de una serie de 28 pacientes. En 1938, Taylor y Meltzer, caracterizaron la presentación clínica de la siguiente manera: "El rojo que puede variar desde un tono leve hasta rojo intenso, se extiende difusamente sobre el seno, el cual se vuelve caliente, picado, y edematoso, presentándose en apariencia como la piel de la naranja. Mientras tanto el cáncer se expande rápidamente por el seno como una induración difusa. El tamaño de la mama puede aumentar hasta tres veces más su tamaño original, en el transcurso de pocas semanas". Para obtener un diagnóstico clínico aún más certero en el año 1956, Haagensen desarrolló criterios diagnósticos que aún hoy en día son útiles, basados en la historia clínica, en un examen físico cuidadoso y en una biopsia con aguja fina o gruesa para confirmar el diagnóstico.<sup>69</sup>

**Figura 2. Carcinoma inflamatorio de mama.**  
Fuente: Brahm SA, Ziani FZ.<sup>71</sup>



Desde el punto de vista clínico, el CMI se presenta típicamente con la aparición rápida de una mama aumentada de volumen, con eritema y edema en más de 1/3 de la mama, de color rosado pálido o moteado con sensación de calor y en la mayoría de los casos sin un tumor subyacente claramente palpable. En general, se presenta con adenopatías axilares palpables en un 55-80%. La evolución es rápida y suele ser confundido clínicamente con una mastitis de la que se diferencia por la ausencia de fiebre, movilización de glóbulos blancos y falta de respuesta a los antibióticos. El edema de la mama puede ser bastante pronunciado, produciendo una sensibilidad significativa y “piel de naranja”.<sup>65</sup> (Figura N° 2).

La MX generalmente muestra aumento difuso de la densidad y edema de piel. No existen datos mamográficos tempranos, antes del diagnóstico clínico. La ecografía permite detectar un tumor subyacente en un porcentaje elevado de casos o un área de infiltración heterogénea en el parénquima mamario o como un conglomerado de masas cubiertas por piel y edema subcutáneo y es importante para orientar el sitio de biopsia.<sup>29</sup>

También la RMN ha demostrado ser el método más sensible para detectar CMI primario. Y aumenta la sensibilidad al utilizar Gadolinio. La RMN frecuentemente encuentra en pacientes con CMI: engrosamiento difuso de la piel (frecuentemente más de 13 mm) asociado a aumento mamario, edema, y masa o distorsión de la arquitectura mamaria. Otros hallazgos en RMN que se asocian a CMI, al utilizar una secuencia T2 con grasa suprimida, son conductos linfáticos dilatados con edema de la mama o de la pared torácica. El PET es una técnica sensitiva al cambio metabólico de los tejidos, así que, como los cambios funcionales preceden los cambios anatómicos, es una forma diagnóstica temprana de cáncer de mama. F-18 fluorodesoxiglucosa PET, tiene el potencial de detectar tejido tumoral temprano en la mama, debido a que en este aumenta el metabolismo de glucosa, contrastando con el resto del tejido normal circundante. La RMN con contraste y el PET aportan al diagnóstico y a la valoración de la respuesta al tratamiento.<sup>70</sup>

El diagnóstico se efectúa mediante lo que se ha dado en llamar “biopsia tridimensional de mama”, que incluye piel, celular y tejido mamario subyacente, realizado sobre el área más sospechosa. Si bien es característico de estos tumores las embolias tumorales en los linfáticos dérmicos, su ausencia en el material de biopsia NO excluye el diagnóstico de CMI. No obstante, es recomendable la inclusión de piel en la biopsia y que el patólogo informe de la presencia o ausencia de dichas embolias.<sup>7</sup>

El CMI no tiene un tipo histológico definido y cualquier tipo de cáncer puede presentarse bajo la forma inflamatoria. En general se trata de tumores de alto grado, con receptores hormonales negativos, alta frecuencia de tumores HER2 positivos y elevado ki<sup>67</sup>. Considerado por la AJCC como T4d, forma parte del extenso y heterogéneo estadio III y así se consigna en la historia clínica.<sup>68</sup>

Alrededor del 15-30% de estos tumores se encuentran diseminados al momento de la primera consulta, por lo que es mandatorio la estadificación inicial con TAC de tórax y abdomen, centellograma óseo corporal total o PET si se dispone de acceso al mismo.<sup>70</sup>

Históricamente, los pacientes con CMI han tenido resultados desalentadores con terapias locales de modalidad única, como cirugía o radioterapia. La experiencia en el Centro Oncológico M.D. Anderson durante los últimos 20 años fue informada por Ueno et al. con ciento setenta pacientes que recibieron terapia de modalidad combinada que consistió en QTNA basada en doxorrubicina, terapia local con radiación o mastectomía y quimioterapia adyuvante. Los pacientes que se sometieron a mastectomía también recibieron radioterapia adyuvante. En esa serie, la SG fue del 40% a los 5 años y del 33% a los 10 años, lo que puso de manifiesto, una mejora significativa con respecto a los controles históricos. El 71% de los pacientes respondió a la QTNA. Otros estudios también han informado altas tasas de respuesta a la QTNA. El estudio de Ueno y col. también mostró la importancia de la respuesta a la QTNA. Los pacientes que mostraron una RCp a la QTNA tuvieron una tasa de SLE del 44% a los 15 años en comparación con una tasa del 7% en los pacientes que no respondieron.<sup>26,70</sup>

Otras series grandes de pacientes con carcinoma inflamatorio han mostrado tasas de supervivencia similares, lo que demuestra el claro impacto de la QTNA en el pronóstico de esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento, la cirugía de inicio está contraindicada. El manejo multidisciplinario deberá iniciarse con QTNA en base a antraciclinas y taxanos de ser posible. De responder adecuadamente se realizará el esquema completo de neoadyuvancia. De tratarse de tumores HER2 positivos, se indicará tratamiento con terapias anti HER2 (trastuzumab) concomitante con los taxanos. En caso de respuesta se procederá al tratamiento quirúrgico. El mismo consiste en mastectomía de Madden. No debe realizarse cirugía conservadora aun con respuesta clínica completa, por la alta incidencia de recurrencias locales. Tampoco está indicada la técnica del ganglio centinela por el bloqueo linfático tumoral que presentan estos tumores y la alta tasa de falsos negativos. No se recomienda la mastectomía con conservación de piel ni la reconstrucción inmediata.

Siempre se indicará radioterapia sobre lecho de mastectomía y áreas ganglionares aun con respuesta patológica completa (R<sub>Pc</sub>). En caso de no respuesta a la quimioterapia se realizará radioterapia sobre volumen mamario y áreas ganglionares. Si posteriormente la paciente se encuentra libre de enfermedad a distancia, se podrá indicar la mastectomía de Madden. Luego de finalizado el tratamiento locorregional la paciente proseguirá con tratamiento sistémico, hormonal o biológico.<sup>12,29</sup>

La Sociedad Americana de Oncología Médica recomienda realizar el seguimiento con un examen físico cada 3 a 6 meses en combinación con MX anual de la mama contralateral. Además, se recomienda ecografía de mama contralateral y de ganglios linfáticos locorregionales en forma anual.<sup>69</sup>

Si bien se logró un progreso en el tratamiento de esta enfermedad, solo un tercio de las mujeres se cura. El advenimiento de la quimioterapia sistémica ha hecho posible la cura de más pacientes. Es evidente que se necesitan más avances en la comprensión y el tratamiento del CMI. Los descubrimientos recientes de las distintas características biológicas que caracterizan al carcinoma inflamatorio pueden abrir el camino hacia el desarrollo de nuevas terapias. Otras posibles dianas terapéuticas incluyen mediadores del angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y Flt - 1, que se sobreexpresan en los cánceres de mama inflamatorios.<sup>29</sup>

El uso de antiangiogénicos, como el bevacizumab se evaluó en los estudios GBG44 y NSABP B-40 y se obtuvo un aumento de la R<sub>Pc</sub>. Pero actualmente solo se usa en CMI con diseminación a distancia.<sup>12</sup>

A pesar de los esfuerzos en curso para formular mejores diagnósticos, tratamientos e investigaciones, la supervivencia de los pacientes con CMI no ha mejorado significativamente y hasta la fecha no existen agentes terapéuticos que se dirijan específicamente al CMI.<sup>67</sup>

### III. CONCLUSIONES

Si bien en la actualidad contamos con estudios por imágenes cada vez más precisos para el diagnóstico de CMLA, que ayudaron a disminuir la cantidad de casos en algunos sectores de la población, esta patología continúa siendo un problema clínico bastante complejo debido a la alta tasa de recaída de las pacientes y la baja SG.

Muchas de las investigaciones a las que se hace referencia en esta monografía, sentaron las bases de lo que actualmente es el tratamiento con QTNA en el CMLA. Los resultados de estos estudios, que con el transcurso del tiempo fueron incluidos en los protocolos de tratamiento, demuestran como el uso combinado de antraciclinas y taxanos es el gold standard para tratar esta patología tan heterogénea.

Teniendo en cuenta el estado en el que las pacientes con CMLA se presentan a la consulta, el tratamiento de QTNA produjo avances de características significativas, ya que su incorporación transformó los tumores técnicamente inoperables en operables y permitió realizar cirugías conservadoras, minimizando el impacto físico y psicológico. Asimismo, la terapia endocrina neoadyuvante utilizada en tumores RE y RP positivos, demostró los mismos beneficios.

La doble combinación de agentes anti HER2, como trastuzumab y pertuzumab asociados a QTNA, se convirtieron en una terapia altamente eficaz, aumentando la efectividad de la quimioterapia primaria.

En la actualidad el mejor control de la enfermedad se logra con QTNA, junto a anticuerpos monoclonales si el tumor es HER2 positivo y terapia endocrina neoadyuvante si el tumor posee RE y RP positivos. Esto seguido por cirugía y luego radioterapia si correspondiera.

La RCp a la QTNA cumple un rol fundamental, debido a que está totalmente relacionada con la SG y SLE. En este sentido, si el paciente logra una RCp también tendrá un mejor pronóstico.

A pesar de los progresos logrados en el campo de la mastología en las últimas décadas, el tratamiento del CMI no ha podido garantizar un aumento importante en la SG de los pacientes que lo padecen.

El manejo del CMLA es sumamente complejo, por lo tanto, es necesaria la participación de las especialidades apropiadas en un equipo transdisciplinario que incluye, mastólogos, radioterapeutas, oncólogos, especialistas en imágenes, patólogos, psicooncólogos, trabajadores sociales, enfermeras y cuidados paliativos, entre otros. Es crucial que los profesionales de la salud estén preparados para cambiar y adaptar las estrategias de tratamiento, al estado de la enfermedad, a los efectos adversos del tratamiento y a mejorar la calidad de vida y prioridades de los pacientes.

Con las nuevas investigaciones en curso se esperan lograr avances que actualicen y mejoren los esquemas de neoadyuvancia, así como nuevos predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.



25. Pizarro G, Barchuk S. Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante. *Revista Argentina de Mastología* 2019 [volumen 38] nº 137 pag 87-97 ◀
26. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(6):521-530. doi:10.1634/theoncologist.8-6-521 ◀◀◀◀◀
27. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):460-469. doi:10.1200/JCO.1999.17.2.460
28. Franceschini G, Sanchez AM, Di Leone A, et al. Update on the surgical management of breast cancer. *Ann Ital Chir*. 2015;86(2):89-99. ◀
29. Pautas en oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología Angel Roffo. 2018. ◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀◀
30. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. Enfermedades de la mama. 2009 Kaufmann M et al. *Ann of Oncology* Nov 2007 ◀
31. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(10):642-652. doi:10.1016/j.clon.2017.06.003 ◀
32. Platas E.I. Manejo Del Cáncer De Mama Localmente Avanzado. 59 *Rev Arg Mastol* 2010; 29(102): 53-74 ◀◀
33. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Montserrat Velasco Capellas, Susana Martínez Peralta, Paula Cerdà Serdá, Anna Estival González, Manuel Fernández Bruno, Pilar Lianes Barragan *Rev Senol Patol Mamar* 2012;25:14-21 ◀
34. Gralow J., Zujewski J., Winer E. Preoperative therapy in Invasive Breast Cancer: Reviewing the State of the Science and Exploring New Research Directions. *J Clin Oncol* 2008;26:778.
35. A.C. Wolff, N.E. Davidson. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 1558-1569 <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2000.18.7.155> ◀
36. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483 ◀
37. J. Van der Hage, C.J.H. Van de Velde, J.P. Julien, M. Tubiana-Hulin, C. Vandervelden, L. Duchateau. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19 (2001), pp. 4224-4237 ◀
38. L. Gianni, J. Baselga, W. Eiermann, G. Guillem Porta, V. Semiglazov, A. Lluch, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res*, 11 (2005), pp. 8715-8721 ◀
- 39 H.D. Bear, S. Anderson, A. Brown, R. Smith, E.P. Mamounas, B. Fisher, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 4165-4174 ◀
40. T.R.J. Evans, A. Yellowlees, E. Foster, H. Earl, D.A. Cameron, A.W. Hutcheon, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2988-2995 ◀
41. H.D. Bear, S. Anderson, R.E. Smith, Ch.E. Geyer Jr., E.P. Mamounas, B. Fisher, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol*, 24 (2006), pp. 2019-2027 ◀
42. G. Von Minckwitz, G. Raab, A. Caputo, M. Schütte, J. Hilfrich, J.U. Blohmer, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2676-2685 ◀
43. M. Untch, G. Konecny, N. Ditsch, Y. Sorokina, V. Moebus, B. Muck, et al. Dose-dense sequential epirubicin and paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 21 (2002), pp. 133a ◀
44. M.C. Green, A.U. Buzdar, T. Smith, N.K. Ibrahim, V. Valero, M.F. Rosales, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 5983-5992 ◀

45. I.C. Smith, S.D. Heys, A.W. Hutcheon, I.D. Miller, S. Payne, F.J. Gilbert, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 1456-1466
46. G. Von Minckwitz, S. Kümmel, P. Vogel, C. Hanusch, H. Eidtmann, J. Hilfrich, et al. Neoadjuvant vinorelbine- capecitabine Versus docetaxel- doxorubicin- cyclophosphamide in early non responsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst*, 100 (2008), pp. 542-551 ◀
47. Velasco Capellas M. et al. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev. Senol Patol Mamar.* (2012)25, pp 14-21. ◀
48. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-2031. ◀
49. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43. ◀◀
50. Cesaroni S., Diaz M., Ismael J., Pesce V. Cáncer de mama avanzado: terapia anti Her 2 Neu. Guía de práctica clínica. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación ◀◀
51. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12): e667]. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4 ◀
52. M. Untch, S. Loibl, J. Bischoff, H. Eidtmann, M. Kaufmann, J.U. Blohmer, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13 (2012), pp. 135-144 ◀
53. L. Gianni, T. Pienkowski, Y.-H. Im, L. Roman, L.-M. Tseng, M.-C. Liu, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13 (2012), pp. 25-32 ◀
54. Schneeweiss A. et al. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study *Breast Cancer Res*. 2014; 16(4): R73. ◀
55. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):616. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. *Lancet*. 2012;379(9816):633-640. doi:10.1016/S0140-6736(11)61847-3 ◀
56. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110 ◀
57. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095-2103. ◀
58. José Terán Dávila, Alejandro D. Teppa Garrán. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:424-35. ◀
59. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5108-5116. ◀
60. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587-1592. ◀
61. Pla Farnós M.J. Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. Departamento de Ginecología y Obstetricia Preventiva. Hospital Bellvitge. Universidad Autónoma de Barcelona. 2015.(1)27-31. ◀◀◀
62. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):814-819. ◀
63. García Mur C., Cruz Ciria S., Castan Senar A. Role of breast magnetic resonance imaging in assessing res-

- ponse to neoadjuvant therapy. *Rev Senol Patol Mamar.* 2015;28:181-187. ◀◀
64. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health (Lond).* 2016;12(5):480-491. ◀
65. American Joint Committee on Cancer(AJCC).BreAJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition.The American College of Surgeons (ACS), Chicago, Illinois.st Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual.2018. ◀◀
66. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1-22. ◀◀
67. Menta A, Fouad TM, Lucci A, et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):787-800 ◀◀◀
68. Azar M.E.Carcinoma inflamatorio de la mama. Experiencia del Instituto Angel Roffo. *Rev Arg ocrinMastol* 2004; 23(81):315-327. ◀
69. Monge Castro C., Durán G. Gamboa Montero G., Herrera Mora G. Cáncer de Mama Inflamatorio: Un Reto Diagnóstico y Terapéutico .Asociación costarricense medicina forense Vol. 30 (1), Marzo 2013 ◀◀
70. Robertson, F., Bondy, M., Cristofanilli, M., et al. (2010). Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 60(6), 351-375.◀◀
71. Brahm SA, Ziani FZ. Cancer du sein inflammatoire [Inflammatory breast cancer]. *Pan Afr Med J.* 2016; 23:260. Published 2016 Apr 29. doi:10.11604/pamj.2016.23.260.9055
72. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet.* 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 ◀
73. Martínez Vázquez P, Burruchaga H., Abeszyc D., Forno M., De La Roza L., Arias S. Cáncer de mama localmente avanzado.Características y manejo en el Hospital Magdalena V.de Martínez Pacheco, Partido de Tigre. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33(118): 28-38. ◀
74. Pereira S., Colo F., Ponce C. et al. Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados . Experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming. *Revista Argentina de Mastología.* 2019;38(138):14-21. ◀
75. Zaharia M., Henry Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013; 30(1):73-78 ◀
76. National Cancer Database - American College of Surgeons. <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb> ◀
77. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:27. Published 2017 Jul 20. doi:10.1038/s41523-017-0029-3 ◀

# ÍNDICE

<b>RESÚMEN</b>	Pág. 3
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	Pág. 4
<b>II. DESARROLLO</b>	Pág. 7
<b>2.1. Definición</b>	pág. 7
<b>2.2. Epidemiología</b>	pág. 8
<b>2.3. Diagnóstico y evaluación pretratamiento</b>	pág. 12
<b>2.4. Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado</b>	Pág. 16
<b>2.4.1. Neoadyuvancia</b>	Pág. 17
<b>2.4.1.1. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA)</b>	Pág. 17
<i>2.4.1.1.1. Indicaciones y objetivos de QTNA</i>	Pág. 18
<i>2.4.1.1.2. Esquemas en QTNA</i>	Pág. 20
<b>2.4.1.2. Rol de antagonistas HER2</b>	Pág. 26
<b>2.4.1.3. Terapia endocrina neoadyuvante</b>	Pág. 29
<b>2.4.1.4. Seguimiento en neoadyuvancia</b>	Pág. 30
<i>2.4.1.4.1. Valoración clínica de la respuesta</i>	Pág. 30
<i>2.4.1.4.2. Valoración patológica de la respuesta</i>	Pág. 32
<b>2.5. Carcinoma mamario inflamatorio</b>	Pág. 35
<b>III. CONCLUSIONES</b>	Pág. 40
<b>IV. BIBLIOGRAFÍA</b>	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](mailto: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 consideraciones y/o correcciones del Secretario o Director de Publicaciones.

Todos los artículos deberán ser escritos en español, con el correspondiente 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 resaltarán 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. Galactorrhea: 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 subtulado. 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.