

147

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 40
Número 147
Septiembre 2021



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Juan Luis Uriburu

VICEPRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

SECRETARIO

Dr. Juan Isetta

PROSECRETARIO

Dr. Martín Loza

TESORERO

Dr. Eduardo Cortese

PROTESORERO

Dra. Carola Allemand

DIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Gabriela Candás

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SECRETARIA DE ACTAS

Dr. Francisco von Stecher

VOCALES TITULARES

1° Dr. Jorge Bustos

2° Dr. Francisco Terrier

3° Dra. María Eugenia Azar

4° Dra. Alejandra Maciel

5° Dr. Darío Schejtman

VOCALES SUPLENTES

1° Dr. Claudio Levit

2° Dr. Roberto Billinghurst

3° Dra. Sabrina Barchuk

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Eduardo González

Dr. Federico A. Coló

Dr. Roberto J. Elizalde

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Héctor D. Vuoto

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTORA

Dra. Gabriela Candás

DIRECTORA EDITORIAL

Dra. Gabriela Candás

SUBDIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Alejandra García

EDITORES ASISTENTES

Dra. María Eugenia Azar

Dra. Sabrina Barchuk

Dr. Eduardo Beccar Varela

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dr. Luciano Cassab

Dra. María Victoria Costanzo

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dr. Carlos Molina

Dra. Romina Moreau

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan F. París

Dra. Karina Pesce

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Verónica Sanchotena

Dr. Francisco von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Leonardo Mc Lean

Dr. Adolfo Mosto

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Juan Margossian

Dr. Jorge Novelli

Dr. Héctor D. Vuoto

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Jorge R. Gori

Dr. Daniel Allemand

Dr. Roberto Castaño

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Federico Coló

Dr. Eduardo González

CONSEJO ASESOR EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Cicero De Andrade Urban (Brasil)

Dra. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)

Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)

Dra. Ana Lluch (España)

Dr. Vicente Martínez de Vega (España)

Dr. Juan Palazzo (USA)

Dr. Vicente Valero (USA)

EDICIÓN Y DISEÑO

Adosmouse

Estudio de diseño gráfico

adosmouse@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL

Marcelo T. de Alvear 1252, 5º piso, Of. 502

C1058AAT - Buenos Aires, Argentina

Tel: (54 11) 4519-8576 / 4519-8577

www.samas.org.ar | info@samas.org.ar

ISSN 0326-2219

Sumario

EDITORIAL

7

Información y densidad mamaria, un biomarcador personal de cáncer de mama.

Dra. Flavia Sarquis

TRABAJOS ORIGINALES

16

Valor pronóstico de la baja expresión del receptor de estrógeno en pacientes con cáncer de mama LUMINAL HER2 negativo.

Dalila Vidallé, Cecilia Arballo, Ivana Romero, Luciano Mignini, Gastón Boggio, Maria Eugenia Benedetto, Sandra Sarancone

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

25

Asociación del antígeno ki67 y otros factores clínico patológicos con el Score de Oncotype DX en carcinomas luminales de mama.

Solana Ceretti, Carolina Feldman, María Clara Santía, María José Codoni, Tomás García Balcarce, Tomás Ramilo, Martín Engel, Federico Bianchi, Diego Habich, Roberto Castaño

41

Lesiones de potencial maligno incierto (B3): nuestra experiencia en el Instituto Alexander Fleming.

M. Laura Negri; África Piñeiro; M. Paz Swiecicki; M. Alejandra Varela; Juliana Marulanda Salinas; M. Laura Cosaka; Carolina Ponce; Verónica Fabiano; Pablo Mandó; Florencia Cappuccio; Mora Amat; Martín Loza; José Loza; Federico Coló; Daniel Mysler

- 59** Solicitud de Test genético BRCA1/2: Análisis retrospectivo en 103 pacientes.
Paola Ponzi, Dalila Vidalle, Melina Winocur, José Llugdar, Santiago Bella
- 81** Caracterización del cáncer de mama en el hombre. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires.
Diego Villalobos, Héctor Daniel Vuoto, Juan Alejandro María Isetta, Lucas Cogorno, Gabriela Beatriz Candás, Alejandra Mariel García, Agustina González Zimmermann, Marcia Sabrina Sigal, Santiago Acevedo, Daniela Martínez Denaro, Agustina Bemí, Delfina Ocampo, Juan Luis Uriburu
- 97** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

7

Information and breast density, a personal biomarker of breast cancer.
Dra. Flavia Sarquis

ORIGINAL ARTICLES

16

Prognostic value of low estrogen receptor expression in patients with luminal HER2-negative breast cancer.

Dalila Vidallé, Cecilia Arballo, Ivana Romero, Luciano Mignini, Gastón Boggio, Maria Eugenia Benedetto, Sandra Sarancone

CIENTIFIC SESSIONS

ORIGINAL ARTICLES

25

Association of the ki67 antigen and other clinicopathological factors with the Oncotype DX Score in luminal breast carcinomas.

Solana Ceretti, Carolina Feldman, María Clara Santía, María José Codoni, Tomás García Balcarce, Tomás Ramilo, Martín Engel, Federico Bianchi, Diego Habich, Roberto Castaño

41

Lesions of uncertain malignant potential (B3): Our experience at the Alexander Fleming Institute.

M. Laura Negri; África Piñeiro; M. Paz Swiecicki; M. Alejandra Varela; Juliana Marulanda Salinas; M. Laura Cosaka; Carolina Ponce; Verónica Fabiano; Pablo Mandó; Florencia Cappuccio; Mora Amat; Martín Loza; José Loza; Federico Coló; Daniel Mysler

- 59** BRCA1 / 2 Genetic Test: Retrospective Analysis in 103 Patients.
Paola Ponzi, Dalila Vidalle, Melina Winocur, José Llugdar, Santiago Bella
- 81** Characterization of breast cancer in men. Experience of the British Hospital of Buenos Aires.
Diego Villalobos, Héctor Daniel Vuoto, Juan Alejandro María Isetta, Lucas Cogorno, Gabriela Beatriz Candás, Alejandra Mariel García, Agustina Gonzalez Zimmermann, Marcia Sabrina Sigal, Santiago Acevedo, Daniela Martinez Denaro, Agustina Bemí, Delfina Ocampo, Juan Luis Uriburu
- 97** Publications Regulations

EDITORIAL

INFORMACIÓN Y DENSIDAD MAMARIA, UN BIOMARCADOR PERSONAL DE CÁNCER DE MAMA.

La evaluación de la densidad mamaria (DM) es un componente importante del informe de mamografía de detección y transmite información a los médicos remitentes sobre la sensibilidad mamográfica y el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama.

La densidad mamaria se refiere a la cantidad de tejido fibroglandular en relación con el tejido adiposo. Entendiendo el tema y conociendo las categorías de densidad, se puede, potencialmente, salvar vidas.

Mi interés sobre este tópico cobró personalidad al conocer a *Nancy M. Cappello, Ph.D.*, quién podría ser llamada la fundadora del movimiento de educación sobre la densidad mamaria en los Estados Unidos. Cappello, una sobreviviente de cáncer de mama, falleció el 15 de noviembre de 2018 a causa de un síndrome mielodisplásico secundario (MDS), un cáncer de médula ósea que fue una complicación de sus agresivos tratamientos anteriores contra el cáncer de mama avanzado al momento del diagnóstico.

Cappello fue diagnosticada con cáncer de mama en etapa 3C en febrero de 2004, sólo seis semanas después de que su mamografía anual resultó normal. Su médico le dijo que el cáncer no se detectó en la mamografía porque tenía tejido mamario denso, un concepto que era poco conocido entre los pacientes en ese momento.

Para asegurarse de que otras mujeres tuvieran acceso a esta información fundamental para tomar decisiones más informadas sobre su atención médica, Cappello desarrolló una incansable obra y fun-

dó las organizaciones sin fines de lucro *Are You Dense Inc.* y *Are You Dense Advocacy* en 2008.

Uno de los esfuerzos más visibles del grupo ha sido trabajar con las legislaturas estatales para promulgar leyes que requieran que las instalaciones de mamografías informen a las pacientes sobre la DM y los riesgos de cáncer asociados. Cappello comenzó con la legislatura en su estado natal de Connecticut, desempeñando un papel fundamental en la aprobación de la primera ley de información sobre densidad mamaria en 2009.

Actualmente 37 estados y el distrito de Columbia requieren algún tipo de notificación sobre DM luego de realizarse la mamografía (sin incluir la ley de Indiana). Es importante destacar que, no todas las leyes implican que las mujeres deban estar informadas sobre su propia densidad, algunas leyes sólo brindan información general al respecto, no hay un standard interestatal de cómo y qué pacientes deben ser informadas. La FDA en Marzo del año 2019, anunció medidas para mejorar el screening mamario y ayudar a empoderar a las mujeres con información relevante en la toma de decisiones para el cuidado de la salud mamaria. En esta oportunidad abierta al público, organizaciones dedicadas como *DenseBreast-info.org* analizaron y propusieron enmiendas y modificaciones en el lenguaje y reportes para reforzar y jerarquizar la importancia de la notificación sobre mama densa.

DenseBreast-info.org es un recurso educativo de New York, desarrollado para proporcionar información sobre la densidad mamaria tanto a pacientes como a proveedores de atención médica.

Wendie Berg MD, PhD, FACR,FSBI, asesora científica principal, reconocida experta en imágenes mamarias, profesora de radiología de la Universidad de Pittsburgh, PA y del Magee-Womens Hospital de UPMC y *JoAnn Pushkin*, directora ejecutiva, fundaron esta herramienta de fuentes médicas, que es el esfuerzo colaborativo de reconocidos expertos en imágenes mamarias y revisores médicos, desarrollada para guiar las discusiones sobre el cuestionamiento de la densidad mamaria y sus implicancias.

DenseBreast-info.org apoya los esfuerzos educativos expandidos sobre la DM en Europa a través de las sociedades y federaciones de radiólogos que comparten recursos con los miembros. Recientemente la información relevante y recursos para pacientes, ha sido traducida y se encuentra disponible a nivel global, en 16 idiomas.

En el año 2016, el Dr Daniel Lehrer y yo, tuvimos el honor de ser convocados para integrar el grupo de médicos asesores (Medical Advisory Board) de *DenseBreast-info.org*, función que seguimos desempeñando hasta el día de la fecha como únicos referentes latinoamericanos, en conjunto con expertos de Estados Unidos, Canadá y Europa.

Los esfuerzos se basan en enfatizar que la mayoría de las mujeres no tienen conocimiento sobre la densidad mamaria (DM), ni de sus consecuencias en el screening/tamizaje mamario y su relación con el riesgo de enfermedad. Debido a las considerables repercusiones de diagnosticar a una mujer con tejido mamario denso, los radiólogos deben trabajar para ser lo más coherentes posible al evaluar la DM.

Dado que la DM elevada es un factor de riesgo importante para el cáncer, es fundamental comprender los posibles mecanismos que conducen a la malignidad. Existe una cantidad de reportes que describen la influencia del aumento de la rigidez de la matriz extracelular en la promoción de estadios avanzados del cáncer de mama, por ejemplo, como mediador de la migración celular y las metástasis para formar tumores secundarios.¹ Sin embargo, aunque la rigidez del tejido mamario se relaciona con el riesgo de cáncer², se sigue investigando sobre el vínculo entre el aumento de la rigidez local (en las escalas de longitud microscópica detectadas por las células) y el daño del ADN, que es responsable de las formas más tempranas de la enfermedad.

La DM alta podría promover cambios genéticos que causan carcinogénesis. Alternativamente, puede reducir los niveles de productos genéticos que evitan de forma natural la aparición de tumores. Por lo tanto, es crucial comprender los vínculos entre la DM y las alteraciones genéticas.

Nuevos estudios revelan que la DM comparte un componente genético con el cáncer de mama y que algunos de los genes asociados con él están involucrados con el exceso de proliferación celular.

Los cambios en la expresión génica dentro del compartimento estromal también son cruciales. Es esta parte de la mama la que más contribuye a la micro-rigidez local que perciben las células epiteliales. Sin embargo, aunque está claro que los diferentes tipos glandulares se alteran notablemente en composición, estructura y propiedades mecánicas, los detalles moleculares de estas variaciones siguen estando poco definidos. La DM tiene mecanismo celulares y moleculares propios.

Si analizamos la densidad mamaria y la relación con las imágenes, sabemos que la mamografía es la única modalidad de diagnóstico por imágenes que ha demostrado reducir las muertes por cáncer de mama según los resultados de ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales.^{3,4} El mayor beneficio se observa con la mamografía anual a partir de los 40 años.⁵

Sin embargo, no todas las mujeres se benefician por igual con la mamografía.

El rendimiento de la misma depende de la densidad mamaria.

Factores a tener en cuenta:

1. La densidad mamaria se determina mediante una mamografía ya sea visualmente o cuantitativamente y se describe como una de cuatro categorías (ver Figura 1):

(A) Tejido a predominio adiposo (B) Tejido fibroglandular disperso (C) Tejido heterogéneamente denso; o (D) Tejido extremadamente denso.

Las mamas (C) heterogéneamente densas; o (D) extremadamente densas son consideradas “mamas densas”. (www.densebreast-info.org)

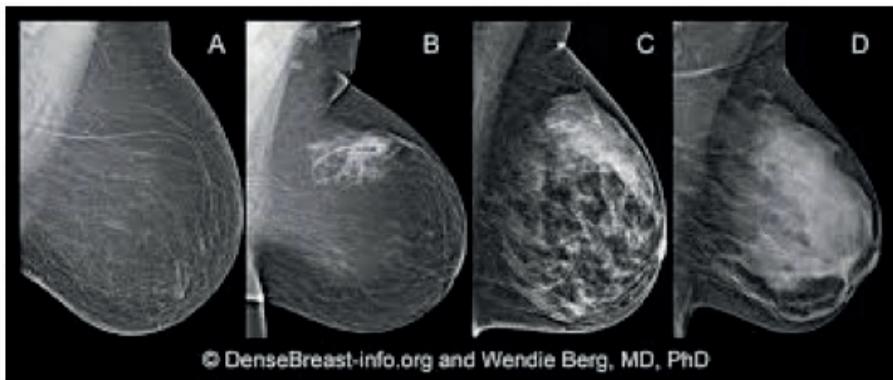
2. Las mamas densas son frecuentes. (40% de las mujeres de 40 años o más tienen mamas con alta densidad).

3. Aunque el tejido mamario denso es normal se lo considera un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama y cuanto más densa es la mama, mayor el riesgo.

4. La mamografía sigue siendo la prueba de detección estándar del cáncer de mama y demostró que reduce la mortalidad por esta causa. Sin embargo, en las mamas densas, los cánceres se pueden ocultar en la mamografía y pueden pasar desapercibidos hasta que son de mayor tamaño y extensos.

5. Otras pruebas de detección, como la ecografía o resonancia magnética, cuando se agregan a la mamografía, aumentan sustancialmente la detección de cáncer de mama en estadio temprano en mujeres con mamas densas.

6. El diagnóstico con pruebas complementarias, posibilita la detección precoz, la mejor calidad de vida y la curabilidad de la enfermedad.



© 2015-2020 DenseBreast-info.org

Figura 1. (BIRADS) 5a edición: cuatro categorías de densidad mamaria (de menos a más tejido fibroglandular).

métodos complementarios en mamas densas. Sin embargo, sabemos que presenta confusión entre los médicos el cómo y cuándo facilitar el cribado personalizado para mujeres con mamas densas u otros factores de riesgo de cáncer de mama.

El aumento de información implica que los especialistas y otros proveedores de atención primaria, tienen la responsabilidad de guiar las discusiones con los pacientes sobre el significado de la DM y si la detección suplementaria más allá de la mamografía, podría ser beneficiosa.

Se describen tanto un aumento en los falsos positivos^{6,7} como una reducción en la detección del cáncer en mujeres con alta densidad mamaria.⁸ Las mujeres con mamas densas muestran menores reducciones en la mortalidad por cáncer de mama^{9,10} y desarrollan más cánceres de intervalo¹¹ que las mujeres categorizadas como “no densas”.

Entendiendo los alcances de la densidad mamográfica, podemos transformar la oportunidad de las mujeres.

Además de enmascarar los cánceres, el parénquima denso es uno de los factores de riesgo más fuertes y prevalentes para desarrollar cáncer de mama.¹²

Dependiendo de la edad y el estado hormonal, las mujeres con tejido heterogéneamente denso y extremadamente denso tienen 1.4-1.6 y 1.5-2.1 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama respectivamente en comparación con las mujeres con densidad fibroglandular dispersa.¹³

Los datos sobre el tipo histológico, la agresividad, el tamaño y el estado ganglionar de los cánceres de mama en mamas densas son escasos. Un análisis agrupado encontró que las mujeres más jóvenes

7. Existen factores que pueden contribuir y aumentar la densidad mamaria tales como el alcohol, las terapias de reemplazo hormonal y factores ambientales como la contaminación.

Hay evidencia que demuestra una mejor detección precoz del cáncer de mama mediante

(<55 años) con mamas densas tienen más probabilidades de tener tumores con receptor de estrógeno negativo (RE-) en comparación con las mujeres mayores; el aumento del tamaño del tumor y el estado positivo de los ganglios linfáticos se correlacionaron con el aumento de la densidad mamaria.¹²

Aunque la mamografía ha demostrado su valor para reducir la mortalidad por cáncer de mama, el impacto negativo de la densidad mamaria en el rendimiento mamográfico destaca la necesidad de estrategias de detección más eficaces.

La tomosíntesis (Mamografía 3D), la ecografía (US.), la resonancia magnética (RM), la imagenología molecular de la mama (MBI) y la mamografía con contraste (CEM) han demostrado ser valiosas para mejorar la detección del cáncer de mama en mujeres con mamas densas.

En mujeres con mamas densas, la ecografía aumenta la oportunidad diagnóstica de 2.0 a 2.7 por 1000 usando la ecografía, y el 88% de los cánceres detectados sólo en la detección de ultrasonido son invasivos. La detección es mejorada con la utilización de mamografía 3D (Tomosíntesis) y también se destaca la disminución de falsos positivos y tasas de recitaciones en comparación con la mamografía digital directa.

En las mujeres que se someten a una resonancia magnética de detección, no hay ningún beneficio adicional si se le agrega la detección de US, aunque sirve para la localización de las lesiones luego del examen funcional (RM/CEM).¹³

La imagenología molecular del seno (MBI) es una técnica de medicina nuclear que utiliza una cámara gamma dedicada para representar la captación preferencial de Tc-99m.MBI. Es una alternativa de técnica funcional para las mujeres que no pueden someterse a una resonancia magnética.

La resonancia magnética con contraste es un método muy sensible al cáncer de mama, no limitado por la densidad de la mama y sin radiación ionizante. La sensibilidad general de la RM de mama para el cáncer de mama es del 90%.¹⁵

La mayor parte de la literatura sobre detección y resonancia magnética involucra mujeres de alto riesgo para quienes la resonancia magnética de mama reduce notablemente los cánceres de intervalo y la enfermedad en estadios avanzados. Si bien la resonancia magné-

tica muestra claramente cánceres adicionales, la preocupación con respecto al sobrediagnóstico permanece.

En los últimos años existe evidencia creciente a favor de la resonancia y la utilización de protocolos abreviados que tienen el potencial de ser utilizados como una herramienta de diagnóstico por imágenes independiente para la detección del cáncer de mama, no solo en mujeres de alto riesgo, sino en mujeres de riesgo medio o levemente elevado, como mujeres con tejido mamario denso o antecedentes de cáncer de mama.^{16,17}

La mamografía digital doble energía con contraste (CESM, mamografía espectral con contraste), utiliza el realce vascular del contraste yodado inyectado para representar el cáncer en una mamografía. La evidencia apoya su utilización como alternativa (mismas indicaciones) a la RM. Según la literatura y el interés creciente en el método, la destacan las investigaciones como de preferencia de médicos derivadores y pacientes por su accesibilidad, menores costos, menor curva de aprendizaje y rápido resultado. Estos informes promisorios promovieron el inicio reciente de un ensayo clínico para mujeres con mamas densas (CMIST Trial).¹⁸

En los últimos años los algoritmos de IA (inteligencia artificial) demostraron eficacia para determinar con éxito la DM.¹⁹

Estas mediciones están diseñadas para ayudar a los médicos a evaluar la DM de manera más objetiva y a su vez administrar mejor el cuidado de la salud mamaria de las pacientes.

Con la IA, ahora tenemos la capacidad de aprovechar una gran cantidad de información en menor tiempo y con una atención más personalizada y dirigida a nuestros pacientes. En el caso del cáncer de mama, podemos predecir mejor la probabilidad de que una mujer tenga cáncer en el futuro y mejorar las posibilidades de su tratamiento. El algoritmo puede asimismo beneficiar a grupos cuyo riesgo de cáncer está subestimado.

Recientes investigaciones muestran la posibilidad de entender a la densidad mamográfica como marcador y así poder accionar en estrategias de prevención para reducir la incidencia de cáncer de mama. Las terapias que se utilizan hasta ahora para reducir la densidad y, por lo tanto, para proteger potencialmente contra el cáncer que surge de una DM alta, incluyen principalmente moduladores selectivos de RE.²⁰

Una mayor comprensión de los mecanismos de retroalimentación de señalización biomecánica entre el estroma rico en matriz extracelular y las células, o por diferencias genéticas intrínsecas, es crucial para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para tratar a las personas con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama.

La DM nos alienta a transformarnos como médicos especialistas en favorecer estrategias de screening personalizado y de prevención.

Como médica dedicada al cuidado y prevención de la salud mamaria y en mi rol de actual Jefa del Servicio de Diagnóstico e Intervencionismo de Diagnóstico Maipú, quiero compartir el mensaje de lo aprendido sobre el resultado de las investigaciones: "Si sabemos que la densidad mamaria es un factor de riesgo para cáncer de mama y juega un rol importante en la agresividad tumoral en mujeres jóvenes, debemos comprometernos a no perder la oportunidad de ofrecer a las mujeres una forma más costo efectiva de detección".

REFERENCIAS

1. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9:108–22 ◀
2. Boyd NF et al. Evidence that breast tissue stiffness is associated with risk of breast cancer. *PLoS One*. 2014;9:e100937 ◀
3. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 ◀
4. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish Two -County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260: 658-663 ◀
5. Helvie MA, Bevers TB. Screening Mammography for Average -Risk Women: The Controversy and NCCN's Position. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:1398 -1404 ◀
6. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162:673 -681 ◀
7. Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, et al. Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncology* 2019; 5:635 -642 ◀
8. Destounis S, Johnston L, Highnam R, Arieno A, Morgan R, Chan A. Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208:222 -227 ◀
9. van der Waal D, Ripping TM, Verbeek AL, Broeders MJ. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case -control study. *Int J Cancer* 2017; 140:41 -49 ◀
10. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabar L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25 -year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1219 -1228 ◀
11. Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen -detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2017; 19:67 -80 ◀
12. Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, Sprague BL, Kerlikowske K, Breast Cancer Surveillance C. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2017; 3:1228-1236 ◀◀
13. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 1156-1169 ◀◀
14. Mann R et al. Resonancia magnética de mama: Recomendaciones de la EUSOBI sobre la información a las mujeres. *Eur Radiol* (2015) 25:3669–3678
15. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, et al. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:798-809 ◀
16. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:390-399 ◀
17. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology*. 2017;283:361–370. ◀
18. <https://www.acr.org/Research/Clinical-Research/CMIST> ◀
19. Winkler et al., Breast Density: Clinical Implications and Assessment Methods *RadioGraphics*. 2015; 35:316-324. doi: 10.1148/rg.352140134 ◀
20. Cuzick J et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:744–52. ◀

TRABAJO ORIGINAL

Valor pronóstico de la baja expresión del receptor de estrógeno en pacientes con cáncer de mama LUMINAL HER2 negativo.

Dalila Vidallé, Cecilia Arballo*,
Ivana Romero*, Luciano
Mignini*, Gastón Boggio**,
Maria Eugenia Benedetto***,
Sandra Sarancone****

RESUMEN

Introducción

El subtipo luminal de cáncer de mama es sensible a la terapia antiestrógeno y muestra un mejor pronóstico que el del cáncer de mama con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 enriquecido (HER2) o triple negativo. Sin embargo, el cáncer de mama tipo luminal es heterogéneo y puede tener características clínicas agresivas. Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

Material y método

Recolectamos los datos de un grupo de 367 cánceres de mama luminales HER2 negativo que eran receptor de estrógeno (RE) positivos y receptor de progesterona (RP) positivos o negativos y los dividimos en RE+ alto (RE) y RE+ bajo (REB). Se definió REB de acuerdo a la última actualización ASCO /CAP de las recomendaciones del testeo de RH en cáncer de mama como aquellos con expresión entre 1 y 10%. Analizamos los datos clínico-patológicos y la supervivencia según los grupos de RE y REB.

**Servicio de Mastología de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

**Servicio de Oncología de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

***Servicio de Anatomía Patológica de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

Resultados

Edad media $63,9 \pm 12,8$ años. Tamaño tumoral: $1,9 \pm 0,9$ cm. Se realizó Mastectomía radical modificada en 61% de los pacientes. Tipo histológico más frecuente: Ductal Infiltrante en 89,5% de los casos. Hallazgos que concuerdan con publicaciones de otros centros.

Discusión

Los tumores REB resultaron en 1,6%. No hubo diferencias estadísticas en el estadio TNM y tipo histológico. Sin embargo, el grupo REB se asoció con menor edad (47 vs 57 años), tipo luminal B, mayor grado histológico y Ki 67 alto (> 30%). Si bien las diferencias en supervivencia global (SG) no fueron significativas ($p=0,279$), observamos que a partir de los 60 meses de seguimiento la SG fue menor en el grupo REB que en el grupo RE.

Conclusiones

La baja expresión del RE se asoció peor pronóstico. Podríamos considerar la baja expresión del RE como marcador pronóstico en el subtipo luminal HER2 negativo de cáncer de mama. Debido a la baja incidencia de casos REB consideramos necesario estudios adicionales con mayor número de pacientes que podrían revelar su papel negativo en el cáncer de mama.

Palabras Clave

cáncer de mama, receptor de estrógenos, luminal, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction

The luminal subtype of breast cancer is sensitive to antiestrogenic therapy and shows a better prognosis than human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) enriched or triple negative breast cancer. However, luminal type breast cancer is heterogeneous and can have aggressive clinical features. We investigated the clinical and prog-

nostic implications of low estrogen receptor expression in a group of HER2-negative luminal carcinomas.

Material and method

We collected data from a group of 367 HER2 negative luminal breast cancers that were estrogen receptor (ER) positive and progesterone receptor (PR) positive or negative and divided them into ER + high (ER) and ER + low (ERL). ERL was defined when RE expression was $\leq 10\%$. We analyzed the clinical-pathological data and survival according to the ER and ERL groups.

Results

ERL tumors resulted in 1.6%. There were no statistical differences in TNM stage and histological type. However, the ERL group was associated with younger age (47 vs 57 years), luminal type B, higher histological grade, and high Ki 67 ($> 30\%$). Although the differences in overall survival (OS) were not significant ($p = 0.279$), we observed that after 60 months of follow-up the OS was lower in the ERL group than in the ER group.

Conclusions

Low ER expression was associated with a worse prognosis. We could consider low ER expression as a prognostic marker in the HER2-negative luminal subtype of breast cancer. Due to the low incidence of ERL cases, we consider necessary additional studies with a larger number of patients that could reveal its negative role in breast cancer.

Key words

breast cancer, estrogen receptor, luminal, prognosis.

INTRODUCCION

Aunque la literatura reciente apoya las recomendaciones de las guías actuales en general, ha aumentado la preocupación por el manejo adecuado de los casos con baja expresión de receptor de estrógeno (RE). Estos casos con niveles bajos de expresión de RE se incluyen en el tratamiento con RE positivo y en los algoritmos de pronóstico diseñados para la mayoría de los casos, que tienen una fuerte expresión de RE.¹ Los cánceres con tinción de células para RE del 1% al 10% (REB) representan sólo el 2%-3% de los cánceres positivos para RE.² Aunque son poco frecuentes, presentan desafíos clínicos particulares.³⁻¹² Por ejemplo, ¿un cáncer de alto grado con 1% a 10% de expresión de RE, 0% de expresión de receptor de progesterona (RP) y resultados negativos del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) debe considerarse para tratamientos diseñados para cánceres triple negativos?

Los casos con tinción de RE o RP débil o baja también se consideran desafíos particulares para la reproducibilidad de la prueba debido a una variedad de factores. Factores relacionados con la puntuación cerca de un umbral, sensibilidad particular al preanalítico (tiempo de isquemia fría, tipo de fijación y tiempo) y factores analíticos (anticuerpo utilizado, metodología), heterogeneidad de expresión y falta de controles estandarizados de baja expresión de RE.¹³⁻²⁰

Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

MATERIAL Y METODO

Recolectamos datos clínicos y patológicos de 367 pacientes con cáncer de mama luminales HER2 negativos que se diagnosticaron en la ciudad de Rosario entre enero de 2011 y diciembre de 2016.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico por biopsia de cáncer de mama con RE > 0% y HER2 negativo, excluyendo todos aquellos con RE 0% y HER2 positivo. Los dividimos en dos grupos: el grupo RE 361 (98%) pacientes y REB 6 (2%) pacientes. Definimos REB de acuerdo a la última actualización ASCO /CAP de las recomendaciones del testeo de RH en cáncer de mama como aquellos con expresión entre 1 y 10%.¹ Las características cuantitativas se presentan a través de medidas descriptivas (media, mediana, desvío estándar, mínimo

y máximo) mientras que las características cualitativas a través de frecuencias absolutas y relativas (%). Se comparó la supervivencia general (SG) entre los dos grupos. También analizamos los datos clínicos y patológicos de cada grupo, incluyendo edad, tipo histológico, estadio TNM de la octava edición del Sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), grado nuclear y expresión de Ki-67.²¹

Clasificamos como tumores luminal A aquellos con RE > 0%, RP ≥ 20% y/o Ki-67 ≤ 30% y como luminal B aquellos con RE > 0%, RP < 20% y/o Ki-67 > 30%.

Utilizamos la prueba de chi-cuadrado para analizar los factores clínico-patológicos que afectan el pronóstico entre el grupo RE y el grupo REB. Analizamos la diferencia en SG entre los tumores estadios II RE y REB por el método de Kaplan-Meier. Los datos se analizaron con SPSS v20. Consideramos un valor de p < 0,05 como valor estadísticamente significativo.

El trabajo cuenta con el aval del Comité de Bioética de la Fundación J.R. Villavicencio perteneciente a Grupo Oroño.

Tabla 1. Variables analizadas. RE receptores de estrógenos, REB receptores de estrógenos bajos, DS desvío estándar

	RE	REB
EDAD (media)	57,31 años	47,67 años
TIPO HISTOLOGICO		
DUCTALES	260	4
OTROS	101	2
DESCONOCIDO	6	-
LUMINAL		
A	277	1
B	75	5
DESCONOCIDO	9	-
ESTADIO		
I	152	1
II	156	4
III	42	1
IV	1	-
DESCONOCIDO	11	-
KI 67		
≤ 30 %	247	-
> 30 %	30	6
DESCONOCIDO	84	-
SOBREVIDA GLOBAL (5 años)	65,6 meses (DS 23,4)	57,9 meses (DS 10,2)

RESULTADOS

Recolectamos 367 cánceres de mama luminales HER2 negativos. Entre ellos, RE 361 pacientes y REB en 6 pacientes. Los tumores REB resultaron en 1,6%. (Tabla 1)

La mediana de edad de los pacientes fue de 57,31 años en el grupo de RE y de 47,67 años en el grupo de REB (p = 0,059). (Tabla 2) En cuanto al tipo histológico no encontramos diferencias significativas, 5 tumores fueron ductales y 1 ductolobulillar dentro del grupo de REB. (Tabla 3) En cuanto a inmunohistoquímica se hallaron evidencias de asociación del grupo RE para luminales A y del grupo REB para luminales B (p = 0,0018). (Tabla 4) El 100% del grupo REB se asoció con mayor grado histológico y Ki 67 alto (> 30%).

Tabla 2. Análisis de la edad. RE receptores de estrógenos, N casos, DS desvío estándar.

EDAD RE	N	Mínima Edad	Máxima Edad	Media	DS
Altos	361	21	100	57,31	14,204
Bajos	6	41	52	47,67	4,082

Tabla 3. Análisis de las características histológicas. RReceptores de estrógenos.

TIPO HISTOLOGICO	RE		Total
	Altos	Bajos	
CDIS	6	0	6
DUCTAL	255	5	260
LOBULAR INVASIVO	62	0	62
PAPILAR	4	0	4
TUBULAR	7	0	7
INDIFERENCIADO	1	0	1
MEDULAR	3	0	3
MICROPAPILAR	1	0	1
MIXTO	5	1	6
MUCINOSO	6	0	6
OTROS	5	0	5
Datos faltantes	6	0	6
Total	361	6	367

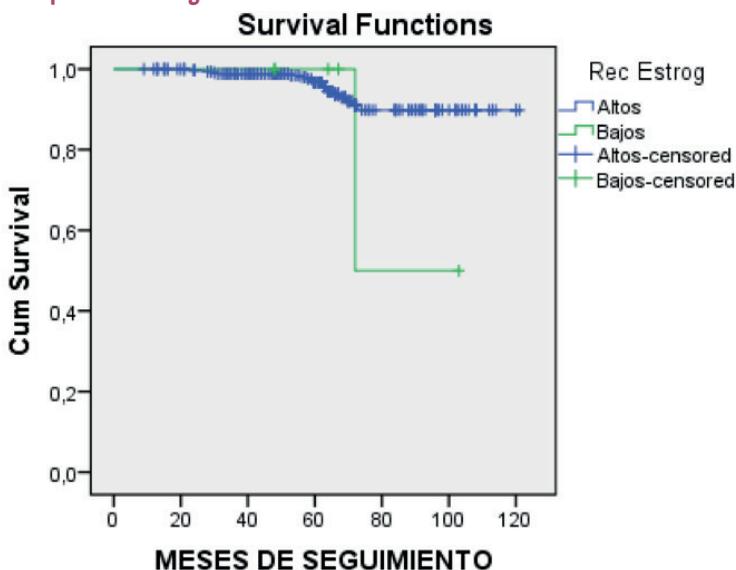
Tabla 4. Análisis inmunohistoquímico. RE receptores de estrógenos, IHQ inmunohistoquímica, A luminal A, B luminal B

IHQ	RE		Total
	Altos	Bajos	
A	277	1	278
B	75	5	80
Desconocido	9	-	9
Total	361	6	367

Tabla 5. Análisis por estadio tumoral. RE receptores de estrógenos, REB receptores de estrógenos bajos

Estadío	RE altos	REB	Total
I	152	1	153
II	156	4	160
III	42	1	42
IV	1	-	1
Total	350	6	356

Gráfico 1. Análisis de Supervivencia Global por Receptores de Estrógenos.



Para conocer el impacto de la baja expresión del RE en la supervivencia del cáncer de mama luminal HER2 negativo, analizamos la SG según el estado de RE y REB. Pudimos observar que la SG fue mejor en el grupo RE que en el grupo REB, aunque estas diferencias no fueron significativas. La SG para el grupo RE fue de 65,6 meses con un DS=23,4 meses (12-121 meses) y la SG para el grupo REB fue de 59,7 meses con un DS=10,2 meses (48-67 meses). (Gráfico 1)

El subgrupo REB se asoció a peor pronóstico a partir de los 60 meses de seguimiento, que el subgrupo RE en el grupo de tumores luminales HER2 negativos.

DISCUSION

El RE y el RP se expresan en aproximadamente el 60 ~ 70% de los carcinomas de mama.⁴ Los cánceres de mama con RE o RP positivos se clasifican como el subtipo luminal, que tienen un pronóstico más favorable y responden mejor a la terapia antiestrógeno que los cánceres de mama con RE y RP negativos.³⁻⁵ Sin embargo, el subtipo luminal es muy heterogéneo y, en ocasiones, presenta características clínicas muy agresivas. El cáncer de mama de tipo luminal tiene dos subtipos biológicamente distintos, luminal A y luminal B, y es bien sabido que el subtipo luminal B tiene características proliferativas más altas y peor pronóstico que los de la luminal A.⁶

Los cánceres con tinción de células para RE del 1% al 10% representan sólo el 2%-3% de los cánceres positivos para RE.² Aunque son poco frecuentes, presentan desafíos clínicos particulares. Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

Nuestros resultados mostraron 1,6% fueron tumores REB.

La literatura revela que en relación con los tumores RE positivos, los REB compartían muchas características demográficas y clínicas con los tumores RE negativos, incluida una mayor frecuencia de mujeres más jóvenes y premenopáusicas, alto grado histológico y factores de proliferación altos; representando un grupo más heterogéneo con respecto al subtipo intrínseco que los RE negativos o RE positivos.^{6,13,20,22} Nuestro análisis coincidió con muchas de estas características. La mediana de edad de los pacientes fue de 57,31 años en el grupo de RE y de 47,67 años en el grupo de REB ($p = 0,059$). En cuanto al tipo histológico no encontramos diferencias significativas, 5 tumores fueron ductales y 1 ductolobulillar dentro del grupo de REB. En cuanto a inmunohistoquímica se hallaron evidencias de asociación del grupo RE para luminales A y del grupo REB para luminales B ($p = 0,0018$). El 100% del grupo REB se asoció con mayor grado histológico y Ki 67 alto ($> 30\%$).

Aunque el papel de Ki-67 como factor pronóstico es controvertido en el cáncer de mama, muchos estudios han demostrado una relación entre Ki-67 y los Receptores hormonales (RH).^{23,24} Cuando dividimos a los pacientes con cáncer de mama luminal B HER2 negativo en dos grupos, el 100% del subgrupo REB se relacionó con un Ki-67 más alto ($> 30\%$).

En los análisis estratificados por estadios tumorales, no se encontró asociación. En el grupo RE 53% se encontraban en estadio I y 44,6% en estadio II, mientras que en el grupo REB el 66,6% pertenecían al estadio II ($p = 0,3804$).

Para conocer el impacto de la baja expresión del RE en la supervivencia del cáncer de mama luminal HER2 negativo, analizamos la SG según el estado de RE y REB. Pudimos observar que la SG fue mejor en el grupo RE que en el grupo REB, aunque estas diferencias no fueron significativas probablemente debido al pequeño número de pacientes con REB. La SG para el grupo RE fue de 65,6 meses con un DS=23,4 meses (12-121 meses) y la SG para el grupo REB fue de 59,7 meses con un DS=10,2 meses (48-67 meses).

Si bien las diferencias en supervivencia global (SG) no fueron significativas ($p=0,279$), posiblemente debido al tamaño muestral, observamos que a partir de los 60 meses de seguimiento la SG fue menor en el grupo REB que en el grupo RE. Por lo tanto el subgrupo REB podría asociarse a peor pronóstico que el subgrupo RE en el grupo de tumores luminales HER2 negativos. Se realizaron pocos estudios sobre el cáncer de mama REB debido a la baja incidencia de casos.⁴⁻⁷ Estos estudios demostraron que el cáncer de mama REB se relaciona con peor pronóstico.

CONCLUSION

La baja expresión del RE en pacientes con cáncer de mama luminal HER2 negativo se asoció a peor pronóstico a partir de los 60 meses de seguimiento. Observamos que el grupo REB se asoció con menor edad (47 vs 57 años), tipo luminal B, mayor grado histológico y Ki 67 alto (> 30%). La supervivencia global (SG) fue menor en el grupo REB que en el grupo RE. Podríamos considerar la baja expresión del RE como marcador pronóstico en el subtipo luminal HER2 negativo de cáncer de mama. Debido a la baja incidencia de casos REB consideramos necesario estudios adicionales con mayor número de pacientes que podrían revelar su papel negativo en el cáncer de mama.

REFERENCIAS

- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 May;144(5):545-563. ◀
- Davies C, Godwin J, Gray R, 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. ◀◀
- Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol.* 1984;2(10):1102–9. ◀◀
- Fisher B, Redmond C, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J, et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1983;1(4):227–41. ◀◀◀
- Valavaara R, Tuominen J, Johansson R. Predictive value of tumor estrogen and progesterone receptor levels in postmenopausal women with advanced breast cancer treated with toremifene. *Cancer.* 1990; Dec 1(66):2264–9. ◀◀◀
- Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736–50. ◀◀◀
- Raghav KP, Hernandez-Aya LF, Lei X, et al: Impact of low estrogen/ progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer* 2012;118:1498–1506. ◀◀
- Honma N, Horii R, Iwase T, et al: Proportion of estrogen or progesterone receptor expressing cells in breast cancers and response to endocrine therapy. *Breast* 2014;23:754–762. ◀
- Chen T, Zhang N, Moran MS, et al: Borderline ER-positive primary breast cancer gains no significant survival benefit from endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2018;18:1–8. ◀
- Balduzzi A, Bagnardi V, Rotmensz N, et al: Survival outcomes in breast cancer patients with low estrogen/ progesterone receptor expression. *Clin Breast Cancer* 2014;14:258–264. ◀
- Gloyeske NC, Dabbs DJ, Bhargava R: Low ER β breast cancer: Is this a distinct group? *Am J Clin Pathol* 2014;141:697–701. ◀
- Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, et al: Effect of ASCO/ CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2013;20:87–93. ◀
- Yi M, Huo L, Koenig KB, et al: Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25:1004–1011. ◀◀
- Khoshnoud MR, Lořdahl B, Fohlin H, et al: Immunohistochemistry compared to cytosol assays for determination of estrogen receptor and prediction of the long-term effect of adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:421–430. ◀
- Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al: Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: Comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26:2473–2481. ◀
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474–1481. ◀
- Fisher ER, Anderson S, Dean S, et al: Solving the dilemma of the immunohistochemical and other methods used for scoring estrogen receptor and progesterone receptor in patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:164–173. ◀
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al: Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: A comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:241–249. ◀
- Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, et al: Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24:e106–e114. ◀

20. Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al: Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohisto-chemistry. *J Clin Oncol* 2012;30:729–734. ◀ ◀
21. 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. ◀
22. Fujii T, Kogawa T, Dong W, et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2420–2428. ◀
23. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, Miyagawa Y, Enomoto Y, Murase K, Imamura M, Ta-katsuka Y, Sakita I, Hatada T, Miyoshi Y. High Ki-67 Expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):204–11. ◀
24. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delaloge S. Ki67—no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(5):296–301. ◀

Asociación del antígeno ki67 y otros factores clínico patológicos con el Score de Oncotype DX en carcinomas luminales de mama.

Solana Ceretti, Carolina Feldman**, María Clara Santía*, María José Codoni*, Tomás García Balcarce*, Tomás Ramilo*, Martín Engel*, Federico Bianchi*, Diego Habich*, Roberto Castaño*.*

RESUMEN

Introducción

Los tumores luminales presentan diferencias moleculares y distinto comportamiento. El antígeno ki67 (ki67) es uno de los factores que sirve para diferenciar entre luminal A y B. Las plataformas genómicas pueden identificar qué pacientes se benefician con quimioterapia.

Objetivo

Establecer si existe asociación entre ki67 y Score de Oncotype Dx o score de recurrencia (SR). Evaluar la influencia del ki67 y el SR en la decisión terapéutica, evaluar la asociación entre riesgo clínico y SR, entre invasión linfovascular (ILV) y SR y entre axila positiva (hasta 1 ganglio) y SR.

Material y método

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluyeron 68 pacientes con tumores luminales Her2Neu negativos, T1-T2, axila negativa o positiva hasta 1 ganglio las cuales realizaron Oncotype DX

*Servicio de Ginecología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Servicio de Patología Mamaria, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

entre 2009 y 2020 en el Hospital Alemán. Se clasificaron en SR menor o igual a 25 y mayor a 25 en base al estudio TAILORx donde se demostró que globalmente no hay beneficio con quimioterapia entre 0-25.

Resultados

Se observó asociación entre ki67 y SR en 44 (64,7%) pacientes y fue mayor entre ki67 bajo y SR menor o igual a 25 (77,3%). El tratamiento se basó en el SR. Se observó asociación entre riesgo clínico y SR en 43 (63,2%) pacientes y fue mayor entre bajo riesgo clínico y SR menor o igual a 25 (87,5%). En un 88,8% no existió asociación entre ILV y SR, como así tampoco, entre axila positiva hasta 1 ganglio y SR en un 85,7%.

Conclusiones

Es menester ofrecer a toda paciente con un tumor luminal una plataforma genómica ya que tanto el ki67 como otros factores clínico-patológicos por sí solos no demostraron ser superiores ni suficientes.

Palabras Clave

Score de recurrencia, Oncotype, ki67, asociación.

ABSTRACT

Introduction

Luminal tumors show molecular differences and different behavior. The antigen ki67 (ki67) is one of the factors that differentiate between luminal A and B. Genomic platforms can identify which patients will benefit from chemotherapy.

Objective

To establish if there is an association between ki67 and Oncotype Dx Score or recurrence score (RS). To assess the influence of ki67 and RS on the therapeutic decision, to evaluate the association between clinical risk and RS, between lymphovascular invasion (LVI) and RS, and between positive armpit (up to 1 node) and RS.

Material and method

Retrospective, observational, descriptive study. We included 68 patients with negative Her2Neu luminal tumors, T1-T2, negative or positive axillary up to 1 node, who performed Oncotype DX between 2009 and 2020 at Hospital Alemán. They were classified into RS less than or equal to 25 and greater than 25 based on the TAILORx study, where it was shown that overall there is no benefit from chemotherapy between 0-25.

Results

An association was observed between ki67 and RS in 44 (64.7%) patients and it was greater between low ki67 and RS less than or equal to 25 (77.3%). The treatment was based on RS. An association between clinical risk and RS was observed in 43 (63.2%) patients, and it was greater between low clinical risk and RS less than or equal to 25 (87.5%). In 88.8% there was no association between LVI and RS, as well as between positive axillary up to 1 node and RS in 85.7%.

Conclusions

It is necessary to offer every patient with a luminal tumor a genomic platform since both ki67 and other clinicopathological factors alone did not prove to be superior or sufficient.

Key words

Recurrence score, Oncotype, ki67, association.

INTRODUCCION

A nivel mundial los tres cánceres más frecuentes en la mujer son el de mama, pulmón y colon. Constituyen el 50% de todos los diagnósticos nuevos, y a su vez, el cáncer de mama representa el 30% de esos casos, siendo el tumor maligno más frecuente en la mujer en todo el mundo.¹ Se calcula que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años habrá tenido cáncer de mama a lo largo de su vida. La mortalidad por cáncer de mama en Argentina representa el 9,3%, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer.²

El cáncer de mama constituye hoy un desafío terapéutico dado que pacientes con el mismo estadio presentan diferencias en la evolución clínica de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Es importante tener en claro los factores pronósticos y predictivos, entendiendo los primeros como aquella variable que determina la evolución de la enfermedad y los segundos como aquella variable que determina el beneficio de un tratamiento u otro³.

El advenimiento de la clasificación molecular ha permitido establecer diversos grupos pronósticos con diferente presentación, desarrollo y evolución de la enfermedad. La mayoría de los carcinomas de mama corresponden al subtipo luminal, principalmente luminal A (40%) seguido en frecuencia por luminal B (20%), triple negativo (15-20%), y Her2Neu positivo (10-15%).⁴ Los tumores luminales presentan un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria, expresan citoqueratinas luminales, receptores de estrógeno y menos del 20% tiene mutación de p53.⁵

En este trabajo se analizarán solamente tumores luminales, los cuales, tienen diferencias moleculares y distinto comportamiento. Aquí radica la importancia del ki67, para diferenciar, entre otros marcadores, entre luminal A y B.

El antígeno ki67 es un marcador de proliferación celular, el cual fue detectado en 1983 por un grupo de trabajo alemán (Gerdes y colaboradores) utilizando un anticuerpo monoclonal murino contra un antígeno nuclear hallado en líneas celulares de linfoma Hodgkin.⁶ Tiene un rol importante en la regulación del ciclo celular ya que está ausente en células quiescentes en G0, presente en baja intensidad en las fases G1, S y G2 y alcanza niveles máximos durante la mitosis.^{7,8,9,10}

El tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de mama depende de múltiples factores clínicos y anatomopatológicos, entre otros, y debe ser individualizado en cada caso en particular.

Debido a que los tumores luminales tienen diferente comportamiento, como se expresó anteriormente, es importante recurrir a las plataformas genómicas, ya que con frecuencia resulta complejo identificar qué pacientes realmente se benefician con quimioterapia. La importancia radica en evitar los conocidos efectos adversos del tratamiento en pacientes que, en muchos casos, resultan sobretratadas y evitar, por otro lado, que pacientes resulten subtratadas.

Existen plataformas genómicas con distintos niveles de evidencia, que estudian diferentes tipos de genes. En este trabajo se tratará la

plataforma genómica Oncotype DX que es la que presenta el mayor nivel de evidencia y es la más recomendada por las guías internacionales, no sólo por tener valor pronóstico sino también predictivo. Esta plataforma evalúa 21 genes, 16 asociados al tumor y 5 genes de referencia. Según la expresión de estos genes se establece un score de recurrencia que va de 0 a 100 y representa el riesgo de recaída a distancia a 10 años sólo con el tratamiento hormonal.^{11,12}

Cabe destacar que las pacientes que sin duda se beneficiarán con el desarrollo de las plataformas genómicas son aquellas con tumores luminales con ganglios negativos, ya que ha sido el grupo más sobretratado, debido a que el 85% estará libre de enfermedad a 10 años sólo con terapia hormonal.¹³

Si bien las plataformas genómicas deben ser ofrecidas a todas las pacientes que cumplan las condiciones necesarias para la solicitud, no toda paciente tiene acceso a dicha herramienta por su alto costo económico, por lo que en esos casos el ki67 ha sido considerado un factor de peso para la decisión terapéutica.

En este trabajo se observará principalmente si existe asociación entre el ki67 y el Score de Oncotype DX en tumores luminales de mama.

OBJETIVO

El objetivo primario del presente estudio es establecer si existe asociación entre el ki67 y el SR en tumores luminales de mama. En segundo lugar, evaluar la influencia del ki67 y el SR en la decisión terapéutica, evaluar si se establece una asociación entre el riesgo clínico (determinado por el tamaño tumoral y el grado histológico (GH)) y el SR, entre la ILV y el SR, y por último entre axila positiva (hasta 1 ganglio) y el SR.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluyeron 68 pacientes de sexo femenino con una mediana de edad de 57 años con carcinomas infiltrantes de mama cuyas anatomías patológicas por inmunohistoquímica correspondían a tumores luminales Her2Neu negativos con un tamaño tumoral entre 0,5 y 5 cm (T1-T2) con axila negativa o positiva hasta 1 ganglio que realizaron Oncotype DX entre los años 2009 y 2020 en el Hospital Alemán de Buenos

Aires. La plataforma se solicitó a más pacientes en este período de tiempo, las cuales también cumplían las condiciones necesarias previamente nombradas para la solicitud, pero por falta de cobertura o por razones económicas no la realizaron. Las pacientes se clasificaron en dos grupos según el resultado del score de recurrencia, menor o igual a 25 y mayor a 25, en base a la evidencia del estudio TAILORx donde se demostró que globalmente no hay beneficio con la quimioterapia cuando el score es entre 0-25.¹⁴

Se excluyeron pacientes masculinos, tumores no luminales y luminales Her2Neu positivos, bilaterales, mayores de 5 cm y axila con más de 1 ganglio positivo.

Las variables que se midieron fueron la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico, el riesgo clínico utilizando los mismos criterios que el estudio TAILORx (bajo: GH1 menor o igual a 3 cm, GH2 menor o igual a 2 cm, GH3 menor o igual a 1 cm y alto: GH1 mayor a 3 cm, GH2 mayor a 2 cm o GH3 mayor a 1 cm)¹⁴, la invasión linfovascular, el estado ganglionar, la inmunohistoquímica del tumor (receptores de estrógeno y progesterona, Her2Neu y ki67), el score de recurrencia y la decisión terapéutica.

Todas las piezas quirúrgicas se analizaron en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán. Una vez recibidas las piezas de cuadrantectomía y mastectomía, se orientaron según reparos, se seccionaron en lonjas paralelas con un grosor máximo de 0,3 cm y se evaluó el parénquima en búsqueda de la lesión. Una vez localizada, se tomaron las medidas macroscópicas, y se evaluó la distancia a los márgenes. Se tomaron tacos de la lesión. El material se fijó en formol al 10% con un mínimo de 6 horas y máximo de 72 horas, siendo estrictos en este punto ya que la fijación prolongada o la subfijación pueden arrojar falsos negativos. Luego de estudiar el tumor con tinción de hematoxilina - eosina, se seleccionó el taco y se realizó el estudio de inmunohistoquímica para evaluar receptores de estrógeno y progesterona, Her2Neu y ki67.

Los tumores luminales A se definieron como receptores hormonales positivos, Her2Neu negativo y ki67 <20% y los luminales B como receptores de estrógeno positivos, Her2Neu negativo, receptores de progesterona <20% o ki67 >20%.¹⁵ Se excluyeron los luminales Her2Neu positivos.

El método standard y el que se utilizó para determinar la proliferación celular fue la evaluación del porcentaje de células tumorales que expresó la proteína ki67 usando el anticuerpo monoclonal MIB-1 en 5 focos (frente de invasión, 2 hot-spot y 2 intermedios) contando

no menos de 500 células en secciones de tejido fijado en formol e incluido en parafina.

Hasta el momento no se ha establecido un punto de corte estricto para el ki67, ya que fue variando a través del tiempo. En el año 2009, en el consenso internacional de expertos de St. Gallen se propusieron 3 categorías: baja (<15%), intermedia (16 a 30%) y alta (>30%)^{16,17}, luego en 2011 recomendaron un valor de 14% y posteriormente en el año 2013 y 2015 de 20% y de 20 a 29% respectivamente.^{18,19,20}

En este trabajo se consideró como punto de corte 20%.

Los datos se recolectaron a través de la historia clínica digital.

RESULTADOS

El rango de edad de las pacientes fue entre 33 y 77 años con una mediana de edad de 57 años.

El tamaño tumoral promedio fue de 1,8 cm, 22 (32,4%) fueron T1 y 46 (67,6%) T2. En cuanto al tipo histológico, 45 (66,2%) tumores correspondían al tipo ductal o no especial (NOS), mientras que 10 (14,7%) al tipo lobulillar, 10 (14,7%) al tipo mixto, 2 (2,9%) al tipo micropapilar y 1 (1,5%) al tipo mucinoso. Con respecto al grado histológico, 9 (13,2%) tumores eran GH1, 41 (60,3%) GH2, 17 (25%) GH3 y en 1 (1,5%) caso no hubo registro del grado tumoral.

La plataforma Oncotype DX se realizó en 68 pacientes, en 54 (79,4%) casos el score de recurrencia fue menor o igual a 25, y en 14 (20,6%) mayor a 25.

Del total de pacientes, 38 (55,9%) de ellas tenían ki67 menor a 20%, de las cuales 34 (89,5%) tenían un score de recurrencia menor o igual a 25 y 4 (10,5%) mayor a 25. Las 30 (44,1%) pacientes restantes tenían un ki67 mayor a 20%, de las cuales 20 (66,6%) tenían un score de recurrencia menor o igual a 25 y 10 (33,3%) mayor a 25.

Gráfico 1. Resultado del score de recurrencia.

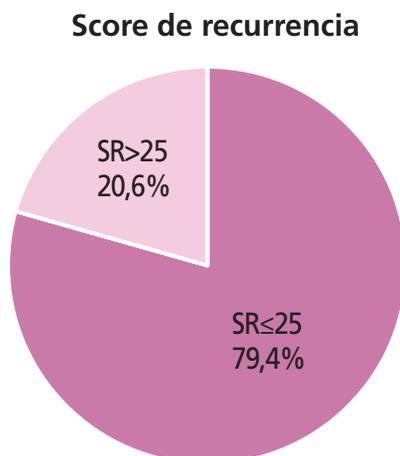
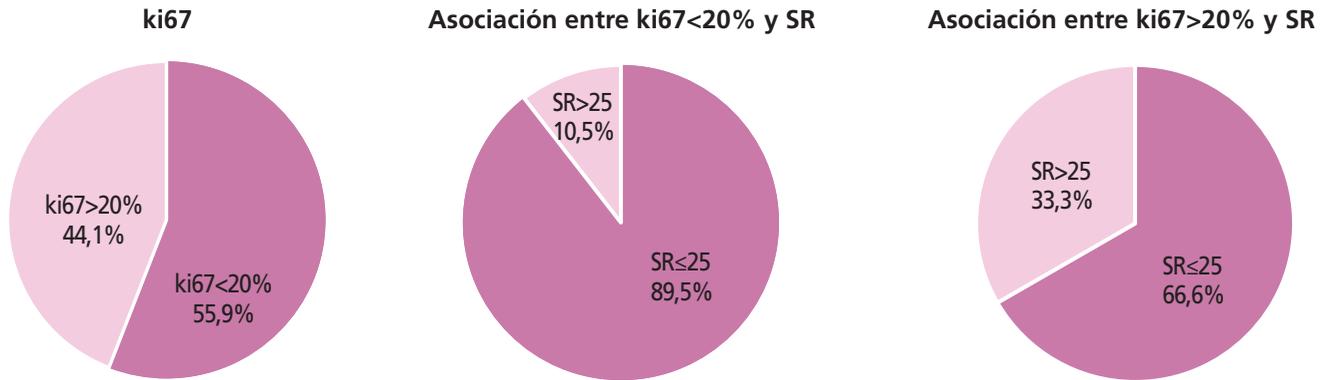


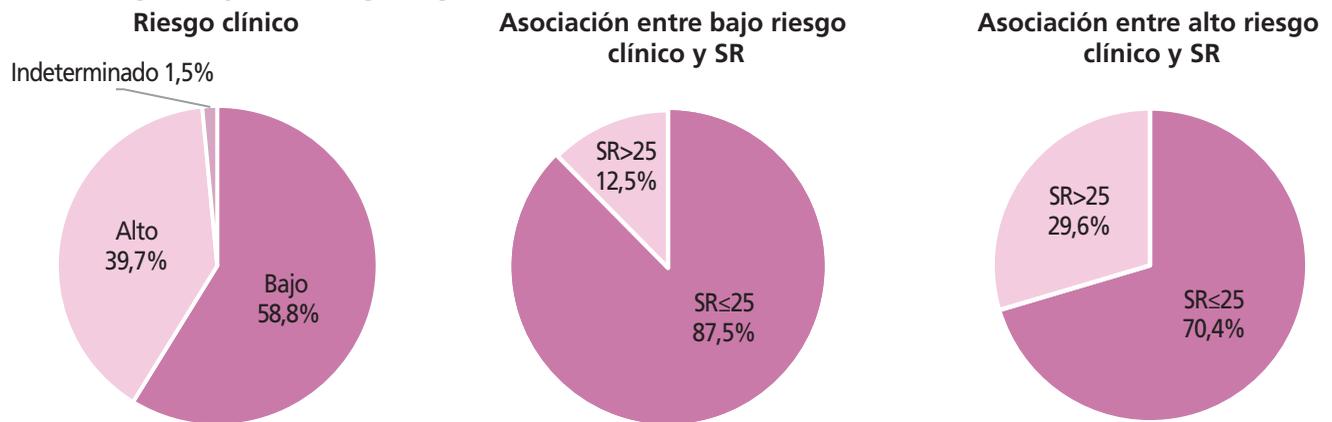
Gráfico 2. Ki67 y asociación según ki67 con el score de recurrencia.

Se observó asociación entre el ki67 y el score de recurrencia en 44 (64,7%) pacientes, mientras que en 24 (35,3%) no hubo asociación.

Evaluando las 44 (64,7%) pacientes en las que existió asociación, de las 34 (77,3%) que tenían ki67 menor a 20% y score de recurrencia menor o igual a 25, 31 (91,2%) de ellas fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia y 3 (8,8%) con hormonoterapia solamente porque se les había realizado mastectomía. Las 10 (22,7%) pacientes restantes tenían ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25, 9 (90%) fueron tratadas con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia y 1 (10%) con quimioterapia y hormonoterapia solamente porque se le había realizado mastectomía.

Dentro de las 24 (35,3%) pacientes en las cuales no se observó asociación, las 4 (16,6%) que tenían ki67 bajo y score de recurrencia mayor a 25, 3 (75%) fueron tratadas con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia y 1 (25%) con radioterapia y hormonoterapia. Las 20 (83,3%) pacientes restantes que tenían ki67 elevado y score de recurrencia menor o igual a 25, 14 (70%) fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia y 6 (30%) con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

Del total de pacientes, 40 (58,8%) de ellas tenían bajo riesgo clínico, de las cuales 35 (87,5%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y 5 (12,5%) mayor a 25. Por otro lado, 27 (39,7%) pacientes tenían alto riesgo clínico, de las cuales 19 (70,4%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y 8 (29,6%) mayor a 25 y en 1 (1,5%) caso no se pudo establecer el riesgo ya que no se identificó el GH.

Gráfico 3. Riesgo clínico y asociación según riesgo clínico con el score de recurrencia.

Se observó asociación entre riesgo clínico y SR en 43 (63,2%) pacientes, mientras que en 24 (35,3%) no hubo asociación.

De las 68 pacientes en estudio, 9 de ellas presentaron ILV positiva, es decir un 13,2%, de las cuales 8 (88,8%) presentaron score de recurrencia menor o igual a 25 y 1 (11,1%) mayor a 25.

Del total de pacientes, 53 (77,9%) tuvieron ganglio centinela negativo, 7 (10,3%) micrometástasis, 7 (10,3%) ganglio centinela positivo (macrometástasis), mientras que en 1 (1,5%) caso no se realizó biopsia de ganglio centinela. Dentro del grupo de las 7 (10,3%) pacientes con ganglio positivo, 6 de ellas (85,7%) tuvieron score de recurrencia menor o igual a 25 y 1 (14,3%) mayor a 25.

DISCUSIÓN

En el carcinoma de mama, se sabe que un valor elevado de ki67 se asocia con peor evolución y que constituye por sí solo un factor pronóstico para la probabilidad de estar libre de metástasis a distancia y sobrevida libre de enfermedad sin ser tan concluyente para la sobrevida global.^{7,21}

Por otro lado, el Oncotype DX es una plataforma genómica validada como factor pronóstico y predictivo y la más reconocida a nivel nacional e internacional. Si bien tiene un costo elevado, está disponible en Argentina. El panel de 21 genes incluye el gen del ki67, pero su expresión está solamente reportada como parte del score de recurrencia y no individualmente.¹³

El Oncotype DX en nuestro Hospital se realizó en 68 pacientes mujeres con una mediana de edad de 57 años con tumores con un tamaño promedio de 1,8 cm. La mayoría eran carcinomas ductales o de tipo no especial, GH2, ganglio centinela negativo y todos tenían receptores hormonales positivos y Her2Neu negativo que si bien suelen ser tumores de buen pronóstico, en ciertas ocasiones, plantean la posibilidad de realizar tratamiento con quimioterapia. De aquí la importancia de las plataformas genómicas.

De las 68 pacientes que realizaron Oncotype DX, se observó que en 44 (64,7%) casos hubo asociación entre el ki67 y el score de recurrencia y en 24 casos no (35,3%). La asociación fue mayor entre ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25, la cual se dio en 34 (77,3%) pacientes, mientras que la asociación entre ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25 se observó sólo en 10 (22,7%) pacientes. En base a esto, es interesante observar la conducta terapéutica instaurada.

De las 34 (77,3%) pacientes que tuvieron ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25 se les indicó radioterapia a aquellas que habían realizado un tratamiento conservador y todas fueron tratadas con hormonoterapia solamente evitando la quimioterapia, coincidiendo con los trabajos publicados, en los cuales se demostró que este grupo no se beneficia con quimioterapia, independientemente del valor del ki67. De las 10 (22,7%) pacientes que tenían ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25, se les indicó radioterapia a aquellas con tratamiento conservador y todas recibieron quimioterapia y hormonoterapia, ya que está demostrado el beneficio en pacientes con SR mayor a 25.^{12,22}

De las 24 (35,3%) pacientes en las cuales no se observó asociación entre ki67 y score de recurrencia, las 4 (16,6%) que tenían ki67 bajo y score de recurrencia mayor a 25, a todas se les indicó quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia pero 1 (25%) de ellas no aceptó la quimioterapia. En estas pacientes, si nos hubiésemos basado en el valor del ki67, hubiesen resultado subtratadas. Las 20 (83,3%) pacientes restantes que tenían ki67 elevado y score de recurrencia menor o igual a 25, 14 (70%) fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia basado en el score de recurrencia, de lo contrario hubiesen resultado sobretratadas y las 6 (30%) pacientes restantes fueron tratadas con quimioterapia, además de radioterapia y hormonoterapia. Si analizamos estas últimas 6 (30%) pacientes, observamos que eran menores de 50 años y tenían un score entre¹⁸⁻²⁵, rango que corresponde al riesgo intermedio de las publicaciones de Oncotype DX previo a la publicación del TAILORx, lo cual motivó en ese momento la indicación de quimioterapia por SR y edad. Es importante mencionar

que es en este grupo de pacientes en el cual, luego de la publicación del TAILORx, se vio una disminución de la recaída a distancia a 9 años de aproximadamente 1,6% para SR entre 16-20 y de 6,5% para SR entre 21-25 con la adición de quimioterapia.^{14,22} Cabe destacar que no está claro si este beneficio se debe al efecto de la quimioterapia o a la supresión endócrina causada por la menopausia inducida por la quimioterapia.

Con respecto a la asociación entre riesgo clínico y score de recurrencia se observó asociación en 43 (63,2%) pacientes y fue mayor en el grupo que tenía bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, representado por 35 (81,4%) pacientes en comparación con el grupo que tenía alto riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25, representado por 8 (18,6%) pacientes.

Es interesante analizar en profundidad la asociación entre riesgo clínico y score de recurrencia. Del total de pacientes, 40 (58,8%) de ellas tenían bajo riesgo clínico, de las cuales 35 (87,5%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25, por lo tanto, en este grupo como se dijo anteriormente existió asociación. Sin embargo, queda un porcentaje de pacientes (12,5%) no despreciable, con score de recurrencia mayor a 25, el cual si nos hubiésemos basado en el riesgo clínico para decidir el tratamiento, hubiesen resultado subtratadas. Por otro lado, 27 (39,7%) pacientes tenían alto riesgo clínico, de las cuales sólo 8 (29,6%) tenían score de recurrencia mayor a 25, por consiguiente si bien en este grupo como se dijo anteriormente existió asociación, fue baja. Las 19 (70,4%) pacientes restantes tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y si nos hubiésemos basado en el riesgo clínico para la decisión terapéutica hubiesen resultado sobretratadas. Dicho esto, cabe resaltar la importancia del Oncotype DX en la decisión terapéutica, ya que no siempre el riesgo clínico representa la necesidad o no de realizar quimioterapia. Por otro lado, es interesante mostrar la semejanza de nuestros resultados con aquellos publicados en el TAILORx.¹⁴ En este último se vio una asociación entre bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25 en un 91% y un 9% restante que correspondía a bajo riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25 que representa el porcentaje de pacientes subtratadas, mientras que en alto riesgo clínico se vio una asociación con score de recurrencia mayor a 25 sólo en un 27% y un 73% representaba a aquellas pacientes con alto riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, que es el porcentaje de pacientes sobretratadas.

Con respecto a la asociación entre la invasión linfovascular y el score de recurrencia, se observó que del total de pacientes en estudio, 9 (13,2%) de ellas presentaron ILV positiva, de las cuales 8 (88,8%)

presentaron score de recurrencia menor o igual a 25 y sólo 1 (11,1%) presentó score de recurrencia mayor a 25, por lo tanto, si bien el número de pacientes con ILV positiva es bajo, en un 88,8% de los casos no se pudo establecer asociación.

Del total de pacientes, 7 (10,3%) tuvieron ganglio centinela positivo, de las cuales en 6 (85,7%) de ellas el resultado del score de recurrencia fue menor o igual a 25 y sólo en 1 (14,3%) el score fue mayor a 25, por lo cual, si bien la muestra no es representativa, en un 85,7% de los casos no se pudo establecer asociación.

Si bien algunos estudios sostienen que la combinación de los datos de la inmunohistoquímica con los parámetros clínico-patológicos proveen información pronóstica superior al Oncotype DX solo, este último tiene gran peso por sí mismo a la hora de establecer el pronóstico y respuesta al tratamiento. Por lo tanto, es menester ofrecer a toda paciente con un tumor luminal la posibilidad de realizar una plataforma genómica ya que tanto el ki67 como otros factores clínico-patológicos por sí solos no demostraron ser superiores ni suficientes.^{23,24}

Uno de los sesgos que debemos mencionar de este trabajo es que la solicitud de la plataforma Oncotype DX está muchas veces influenciada por los niveles de ki67, ya sea desde el punto de vista médico o desde las coberturas médicas, con lo cual el ki67 es un dato ya conocido al momento de solicitar la plataforma. Por otro lado, sería interesante para el futuro reclutar más casos para obtener mayor evidencia y poder plantear conclusiones más sólidas.

CONCLUSION

Hoy en día tanto el ki67 como el Oncotype DX son herramientas fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas en el carcinoma luminal de mama. Si bien son pacientes que en general tienen buen pronóstico, es verdaderamente importante identificar qué pacientes realmente se benefician con el uso de quimioterapia.

Como vimos en este trabajo, existió una alta asociación entre ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25, no así entre ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25 donde la asociación fue baja. En todos los casos el tratamiento se decidió en base al Score de Oncotype DX aún en los que había discordancia por tener alto nivel de evidencia y valor predictivo. Por lo tanto, podemos decir que el ki67 es

un factor pronóstico útil a tener en cuenta para la toma de decisiones cuando no disponemos de Oncotype DX para identificar pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, pero no alcanza como factor individual para la implementación o no de la quimioterapia.

Por otro lado, cabe mencionar que una paciente con bajo riesgo clínico nos aporta información pronóstica confiable en caso de no contar con el Oncotype DX, más allá de que algunas pacientes serán subtratadas, ya que en nuestro trabajo se observó una asociación del 87,5% entre bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, mientras que frente a una paciente con alto riesgo clínico es trascendental contar con el Oncotype DX para evitar sobretratamientos ya que entre alto riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25 se vio una pobre asociación de sólo el 29,6%.

A pesar de que necesitaríamos una muestra mayor para sacar conclusiones, vimos que no se observó asociación en la mayoría de los casos entre ILV positiva y el score de recurrencia ni entre el estado axilar con hasta 1 ganglio positivo y el score de recurrencia por lo que estos no serían factores influyentes en el resultado del SR.

Por último, cabe destacar la importancia del trabajo multidisciplinario en estos casos consensuando las estrategias terapéuticas en cada paciente en particular. En el Hospital Alemán intervino un grupo de médicos de diferentes especialidades que discutieron y establecieron el tratamiento de cada una de las pacientes que se incluyeron en este trabajo para maximizar los beneficios y minimizar los daños.

REFERENCIAS

1. Siegel R., Miller K., Jemal A. (2020). Cancer Statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 70 (1) 7-28. ◀
2. Globocan 2018 Argentina. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf> ◀
3. Ramilo T. (2019). Estudio TAILORx: plataformas genómicas que revolucionan la decisión terapéutica en el cáncer de mama. Proago. Buenos Aires, Argentina. Editorial Panamericana. ◀
4. Consenso Nacional inter-sociedades. (2016). Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. ◀
5. Imigo F., Mansilla E., Poblete M, et al. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuadernos de Cirugía*, 25 (1) 67-74. ◀
6. Brusco C. (2015). Marcadores biológicos en el cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 34 (124) 67-11. ◀
7. Gwin K., Pinto M., Tavassoli F. (2009). Complementary Value of the ki-67 Proliferation Index to the Oncotype DX Recurrence Score. *International Journal of Surgical Pathology*, 17 (4) 303-310. ◀ ◀
8. Thakur S., Li H., Chan A. (2017). The use of automated ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. *Plos ONE*, 13 (1) 1-18. ◀
9. Sturla O., Frascaroli C., Santiso N., et al. (2018). Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del ki67. *Revista Argentina de Mastología*, 36 (133) 101-115. ◀
10. Cusati M., Herrera de la Muela M., Hernaez D. (2014). Correlación entre la expresión de ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 27 (4) 163-169. ◀
11. Williams D., Cohen C., Darrow M. (2011). Proliferation (ki-67 and Phosphohistone H3) and Oncotype DX Recurrence Score in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 19 (5) 431-436. ◀
12. Sparano J., Paik S. (2008). Development of the 21-Gene Assay and Its Application in Clinical Practice and Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (5) 721-728. ◀ ◀
13. Toziano M., Bianchi F., Ramilo T., et al. (2018). Influencia del score de recurrencia Oncotype DX en la decisión del tratamiento adyuvante del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 36 (133) 79-88. ◀ ◀
14. Sparano J., Gray R., Ravdin P., et al. (2019). Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 380 2395-2405. ◀ ◀
15. Jackisch C., Harbeck N., Huober J, et al. (2015). Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus. *Breast care*, 10 (3) 211-219. ◀
16. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. (2016). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 1-6. ◀
17. Denkert C., Budczies J., Minckwitz G., et al. (2015). Strategies for developing ki67 as useful biomarker in breast cancer. *The Breast*, 24 67-72. ◀
18. Coates A., Winer P., Goldhirsch R., et al. (2015). Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Annals of oncology advance*, 26 (8) 1533-1546. ◀ ◀
19. Zambó V., Vizkeleti L., Marcell Szász A. (2017). Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Pathology*, 12 (1) 2-12. ◀ ◀
20. Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. (2016). Optimal ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow up. *Breast Cancer Res Treat*, 157 363-371. ◀ ◀
21. Yang Hung C., López I., Lizardo A., et al. (2012). Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. *Revista venezolana Oncología*, 24 (2) 107-124. ◀ ◀
22. Sparano J., Gray R., Makower D., et al. (2018). Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379 111-121. ◀ ◀ ◀
23. Klein M., Dabbs D., Shuai Y., et al. (2013). Prediction of the Oncotype DX recurrence Score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Modern Pathology*, 26 658-664. ◀ ◀
24. Sahebjam S., Aloyz R., Pilavdzic D, et al. (2011). Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype DX recurrence score. *British Journal of Cancer*, 105 1342-1345. ◀ ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Está claro en las conclusiones del trabajo y en el estudio que han hecho, la asociación no alta entre el Ki-67 alto y el Recurrence Score en un 65%, la verdad es que un 35% en que no hubo correlación realmente es mucho. Como la Dra. Ceretti bien mencionó, mayor fue la asociación cuando el Ki-67 era bajo y eso sí se correlacionaba con un riesgo de recurrencia bajo, en alrededor del 80%, pero en la otra mano hubo muy baja asociación cuando el Ki-67 es alto y que eso se correlaciona con un riesgo de recurrencia alto, fue muy bajo, menos del 23% y siguiendo esto muchas pacientes pueden ser sobretratadas. Lo mismo ocurre con el riesgo clínico y esto referido al tamaño tumoral y al grado histológico, hubo una alta correlación con bajo riesgo clínico que se acompañe de bajo riesgo de recurrencia, más del 80%. Pero nuevamente es muy baja la correlación cuando hay alto riesgo clínico que eso se acompañe de alto riesgo de recurrencia y de la misma forma, como concluyó recién la Dra. Ceretti, siguiendo esto serían sobretratadas muchas pacientes. Siempre caemos en esto y lamentablemente tenemos que decirlo, que somos pobres y esta es una buena selección para ver a quien se lo pedimos. Está claro que con esta baja asociación se la tendríamos que pedir a todos los luminales. Pero bueno, nuevamente es una discusión que por el momento en un país como el nuestro nunca va a acabar.

Dr. Núñez de Piero: Felicidades Dra. Ceretti. Es muy importante que uno vaya corroborando con números locales lo que se publica en la literatura internacional. Es muy valioso. Algunos aportes respecto a lo que usted estaba comentando. En todos los trabajos internacionales el índice de correlación entre el valor del Ki-67 y el Recurrence Score está en 0.7 que es prácticamente lo que a usted le ha dado, lo cual es considerado un índice moderado desde el punto de vista estadístico y pobre desde el punto de vista clínico, porque como dijo el Dr. Uriburu, una de cada tres pacientes queda fuera de rango. En cuanto a la correlación entre

valores del Recurrence Score y Ki-67 ustedes mismos como Hospital Alemán han sido coautores de un trabajo que, cuatro países latinoamericanos, por supuesto entre ellos la Argentina, presentaron en ASCO 2020, el estudio REGISTRY, en el cual se muestra que ninguno de los factores clinicopatológicos tiene una correlación aceptable con el resultado del Recurrence Score. Respecto a la probabilidad de que resultados de Ki-67 bajo conlleven a Recurrence Score bajos, acá hay una pequeña diferencia. El estudio Plan B, que es un estudio prospectivo del grupo alemán occidental, que incluyó un número naturalmente muy importante de pacientes, mostró que el 9% de pacientes que tienen Recurrence Score por encima de 25 es solamente cuando el Ki-67 tiene valor de corte en 14. Cuando el valor de corte se lleva hasta 20 el porcentaje de pacientes con Recurrence Score entre 0 y 25 puede llegar hasta el 40%. Por último en el año 2018 el Dr. Bello publicó un análisis respecto a una observación que Ud. hizo que es muy interesante porque esto a veces se pasa por alto, que es si la axila positiva tiene algún impacto en el Recurrence Score. Bello analizó más de 650.000 pacientes estudiadas con Oncotype e hizo la diferenciación en aquellas con axila negativa con micrometástasis o con macrometástasis. En todos los casos el Recurrence Score por encima de 25 estuvo entre el 14% y el 17%, es decir la positividad de la axila no expresa la biología tumoral subyacente. En cuanto a la correlación entre el resultado del Recurrence Score y el tratamiento, dos cosas, si la paciente es axila negativa y en la medida que ustedes con muy buen criterio toman el riesgo clínico en consideración, entonces las pacientes con Recurrence Score entre 16 y 20 no tienen un 1.6% de beneficio, que es el promedio. Aquellas con riesgo clínico bajo el beneficio es 0, de hecho estadísticamente es -0.3%, mientras que en aquella de riesgo clínico alto el beneficio es 6.5%, que no tiene nada que ver con el del otro grupo, el número por casualidad es igual. Para las decisiones terapéuticas, no solamente con

el caso de axila negativa, que con esto estaríamos saldados con lo que ya dijimos, si no que en el caso de axila positiva, probablemente ustedes no disponían cuando estuvieron elaborando este trabajo de los resultados del RxPONDER, que cambia sustantivamente la cosa. Felicitaciones a todo el grupo,

muy serio, e insisto en la importancia de tener cifras propias.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. opino lo mismo de replicar nuestros propios números y hablar de nuestra experiencia.

SESIÓN CIENTÍFICA

Lesiones de potencial maligno incierto (B3): nuestra experiencia en el Instituto Alexander Fleming.

M. Laura Negri¹; África Piñeiro¹;
M. Paz Swiecicki²; M. Alejandra
Varela¹; Juliana Marulanda
Salinas¹; M. Laura Cosaka¹;
Carolina Ponce³; Verónica
Fabiano³; Pablo Mandó⁴;
Florencia Cappuccio⁵;
Mora Amat⁵; Martín Loza³;
José Loza³; Federico Coló³;
Daniel Mysler¹

RESUMEN

Objetivo

Revisar la correlación radiopatológica de las lesiones de potencial maligno incierto (B3) de nuestra institución, evaluar la conducta y establecer el porcentaje de subestimación en relación a las lesiones tratadas quirúrgicamente.

Material y método

Estudio retrospectivo de la base de datos de procedimientos intervencionistas efectuados en el servicio de diagnóstico por imágenes del Instituto Alexander Fleming entre mayo de 2016 y diciembre de 2019 inclusive. Se incluyeron las pacientes con resultado histológico en la biopsia percutánea de uno o más de los siguientes diagnósticos: atipia epitelial plana (AEP), cicatriz radiada/lesión esclerosante compleja (CR), hiperplasia ductal atípica (HDA), neoplasia lobular clásica (NL), lesión papilar (LP) o tumor phyllodes (TP).

1. Departamento de Diagnóstico por imágenes, Sección Diagnóstico e Intervencionismo mamario, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, CABA, Argentina.

2. Departamento de Diagnóstico por imágenes, Sección Diagnóstico e Intervencionismo mamario, Hospital Italiano de Buenos Aires, Pres. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, CABA, Argentina.

3. Servicio de Mastología, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, CABA, Argentina.

4. Servicio de Oncología Clínica, CEMIC, Freire 1780, CABA, Argentina.

5. Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, CABA, Argentina.

Resultados

De 67 pacientes analizadas, el 43.3% se manifestaron en los estudios por imágenes con nódulos y en un 37.3% con microcalcificaciones agrupadas. La LP fue la lesión B3 más frecuente en un 44.8% seguido por la AEP en un 16.4%. El 98.5% de las pacientes presentó adecuada concordancia radiopatológica. Fueron sometidas a cirugía 48 pacientes, las 19 pacientes restantes continuaron con seguimiento clínico radiológico. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica reflejó que en un 33.3% hubo subestimación en relación a la biopsia; en más de la mitad de los casos correspondieron a CDIS.

Conclusiones

El porcentaje de subestimación con resultado final de CDIS o CDI de bajo grado se encontró dentro de los parámetros hallados en la literatura. Si bien logramos reducir la tasa de cirugías al 71% de pacientes con lesiones B3, una adecuada selección para efectuar exéresis con aguja por sistema de vacío podría reducir aún más el número de cirugías innecesarias y probablemente la tasa de subestimación.

Palabras Clave

lesiones de potencial maligno incierto, B3, subestimación, HDA, lesión papilar.

ABSTRACT

Objective

To review the radiopathological correlation of lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed in our institution, as well as to evaluate the therapeutic conduct and to establish the percentage of underestimation of the excised lesions.

Material and method

This work consists of a retrospective study of the database which includes the interventional procedures performed in the Imaging De-

partment of the Alexander Fleming Institute between May 2016 and December 2019. Patients with a histological outcome in the percutaneous biopsy of one or more of the following diagnosis were included: flat epithelial atypia (FEA), radial scar (RS) /complex sclerosing lesion (CSL), atypical ductal hyperplasia (ADH), classic lobular neoplasia (LN), papillary lesion (PL) or phyllodes tumor (PT).

Results

Out of the 67 analyzed patients, 43.3% were perceived as nodules at imaging examinations and 37.3% as grouped microcalcifications. Papillary lesion was the most frequently diagnosed B3 lesion (44.8%), followed by flat epithelial atypia (16.4%). 98.5% of patients presented an accurate imaging-pathology concordance. 48 patients underwent surgery and the remaining 19 patients continued with clinical and radiological follow-up. The histopathology of the surgical specimen reflected that in 33.3% of the cases there was an underestimation in relation to the percutaneous biopsy; in over half of these cases they corresponded with DCIS.

Conclusions

The percentage of underestimation with final diagnosis of DCIS or low grade IDC coincided with the parameters found in current literature. Even though we were able to reduce the surgical rate to 71% of patients with B3 lesions, a proper selection of cases which could be candidates for vacuum assisted excisional biopsy could further reduce the number of unnecessary surgeries and probably the underestimation rate as well.

Key words

Lesions of uncertain malignant potential, B3, underestimation, ADH, papillary.

INTRODUCCION

La utilización de agujas de corte y sistema de vacío para biopsias percutáneas guiadas por imágenes es una práctica establecida en el diagnóstico inicial de las lesiones mamarias sospechosas y los hallazgos pueden ser clasificados histológicamente de diferentes maneras. Basándonos en guías del Reino Unido¹ pueden dividirse en cinco categorías: B1 (tejido mamario normal), B2 (tejido benigno), B3 (benigno con potencial maligno incierto), B4 (sospechoso de malignidad, aunque no concluyente) y B5 (positivo de malignidad).

Las lesiones de potencial maligno incierto (B3) son objeto de mucho interés ya que representan un grupo de diversas entidades histopatológicas con un riesgo general de malignidad que varía entre 9.9% y 35.1% después de su completa exéresis.² La subestimación de malignidad en las biopsias de este tipo de lesiones puede estar relacionada con el tamaño de la lesión, la existencia de atipia y el calibre de la aguja utilizada. En menor medida puede relacionarse además con las características imagenológicas de la lesión en sí misma (p. ej., microcalcificaciones versus nódulo o distorsiones de la arquitectura).

La mayoría de los artículos publicados indican que las lesiones B3 subestimadas corresponden luego de la cirugía a carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma invasor (CI) de bajo grado.²

Dentro de esta categoría B3 se incluyen la atipia epitelial plana, cicatriz radiada/lesión esclerosante compleja, neoplasia lobular clásica (hiperplasia lobulillar atípica + carcinoma lobulillar in situ clásico), hiperplasia ductal atípica, lesión papilar y tumor phyllodes.

Históricamente, la escisión quirúrgica constituía la conducta recomendada para todas las lesiones B3; sin embargo durante la última década ha habido una tendencia hacia la realización de procedimientos intervencionistas terapéuticos percutáneos mínimamente invasivos con similares resultados. En los últimos consensos europeos publicados^{2,3} se recomienda la utilización de un dispositivo asistido por vacío (BAV) mediante el cual se pueden extraer grandes volúmenes de tejido mamario con extirpación de la lesión imagenológica residual, con la misma precisión diagnóstica y terapéutica que la cirugía abierta pero con los claros beneficios de evitar en ciertos casos un procedimiento quirúrgico y sus costos de atención médica. El manejo y la práctica varían internacionalmente, aunque hoy en día existe una tendencia universal para un manejo más conservador como alternativa a la cirugía abierta ante ciertos resultados histológicos.

OBJETIVO

Los objetivos del presente estudio fueron revisar la correlación radiopatológica de las lesiones de potencial maligno incierto (B3) de nuestra institución, evaluar la conducta y establecer el porcentaje de subestimación en relación a las lesiones tratadas quirúrgicamente.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo de diseño descriptivo y observacional, de un centro monovalente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en un periodo comprendido entre mayo de 2016 y diciembre de 2019 inclusive. Se revisaron todas las biopsias de la base de datos de procedimientos intervencionistas efectuados en el servicio de diagnóstico por imágenes del Instituto Alexander Fleming, las cuales fueron realizadas con agujas de corte 14/16G y 8/11G con sistema de vacío Mammotomme®, bajo guía ecográfica con equipos Canon Aplio300®, Xario® y/o estereotaxia utilizando equipos full digital GE®.

Se incluyeron aquellas pacientes que tenían como resultado histológico en la biopsia percutánea uno o más de los siguientes diagnósticos: atipia epitelial plana (AEP), cicatriz radiada/lesión esclerosante compleja (CR), hiperplasia ductal atípica (HDA), neoplasia lobular clásica (NL), lesión papilar (LP) o tumor phyllodes (TP).

Se excluyeron aquellas pacientes que presentaron hallazgos malignos concomitantes como ser CDIS/CI y/o aquellas tratadas fuera de nuestra institución.

Se obtuvieron registros de historia clínica, características imagenológicas, categorización BI-RADS® (según la 5ª edición del American College of Radiology) elaborada por el especialista en diagnóstico por imágenes previo a la punción biopsia, correlación radiopatológica, conducta (control o cirugía) y anatomía patológica post punción y post cirugía en aquellas lesiones tratadas quirúrgicamente.

La correlación radiopatológica fue definida como concordante o discordante. Se clasificó como biopsia concordante si los resultados histológicos explicaron en forma suficiente los hallazgos imagenológicos; caso contrario se clasificó como discordante.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron analizadas a través de media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo dependiendo de su distribución.

Las variables categóricas fueron analizadas como porcentaje o proporción.

El análisis entre las variables y la subestimación se evaluó mediante test de Fischer o chi cuadrado para variables categóricas y mediante test de t o rank sum test para variables continuas dependiendo de su distribución.

Para evaluar la correlación entre los resultados de anatomía patológica de la biopsia y la pieza quirúrgica se determinó el coeficiente de Kappa de Cohen.

Se definió como estadísticamente significativa a una $p < 0.05$.

Se realizaron los análisis con software Stata v14.0 (StataCorp LP, USA).

RESULTADOS

Se revisaron 1943 biopsias de la base de datos de procedimientos intervencionistas.

Se evaluaron 106 pacientes (p) con diagnóstico histológico de AEP, CR, HDA, NL, LP y TP.

Del total, 39 p fueron excluidas por presentar otros hallazgos malignos concomitantes y/o por ser tratadas fuera de nuestra institución.

Finalmente fueron resultado de nuestro análisis 67 p (Ver Fig. 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

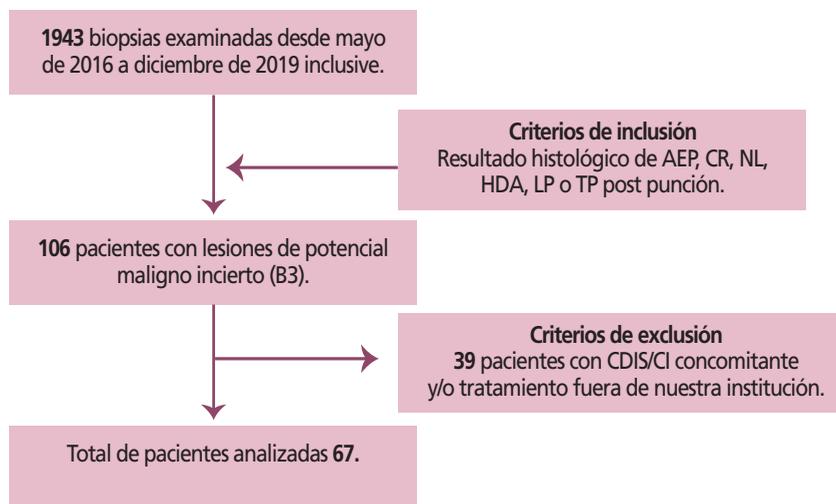
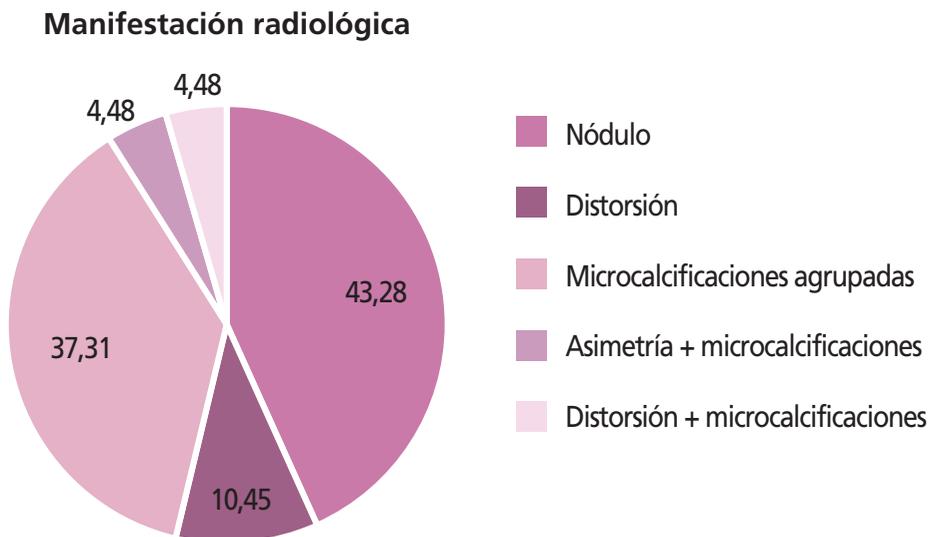


Figura 2. Manifestación radiológica de las lesiones de potencial maligno incierto (B3).

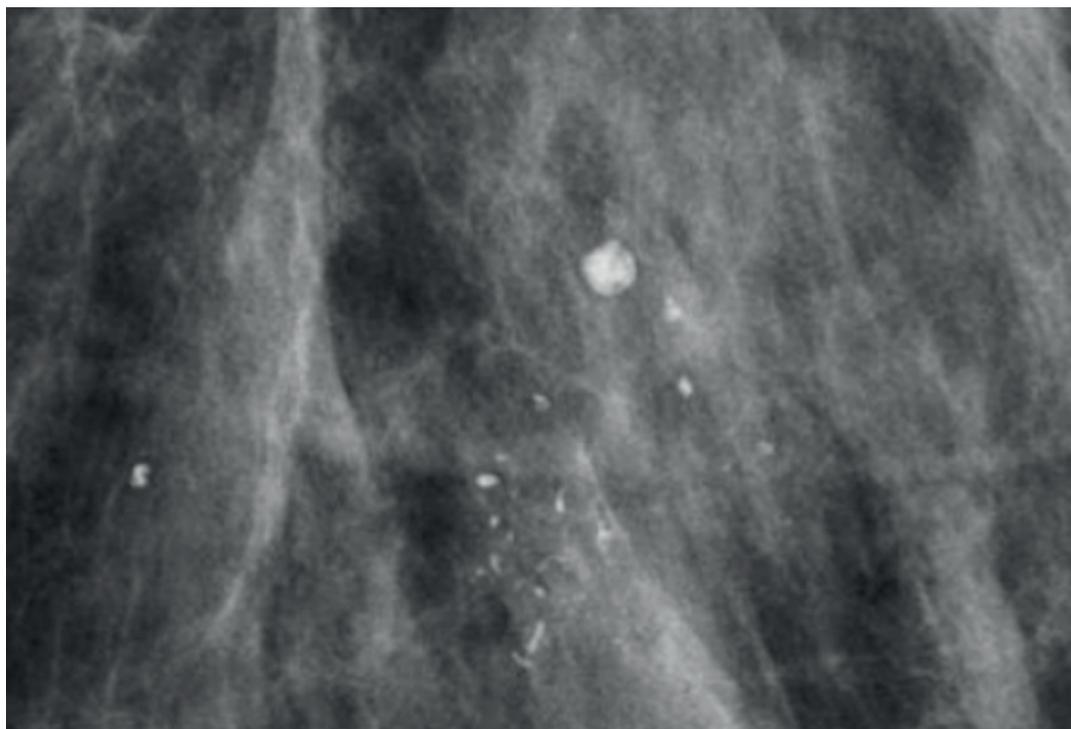


La prevalencia de lesiones B3 en nuestra muestra fue de 5.4%.

La edad media de las p fue de 52 años \pm 12, 2.

De las 67 p, 29 (43.3%) se manifestaron en los estudios por imágenes con nódulos, 25 (37.3%) con microcalcificaciones agrupadas, 7 (10.4%) con distorsiones de la arquitectura, 3 (4.5%) con asimetrías asociadas a microcalcificaciones y 3 (4.5%) con distorsiones de la arquitectura asociadas a microcalcificaciones (Ver Fig. 2 y 3).

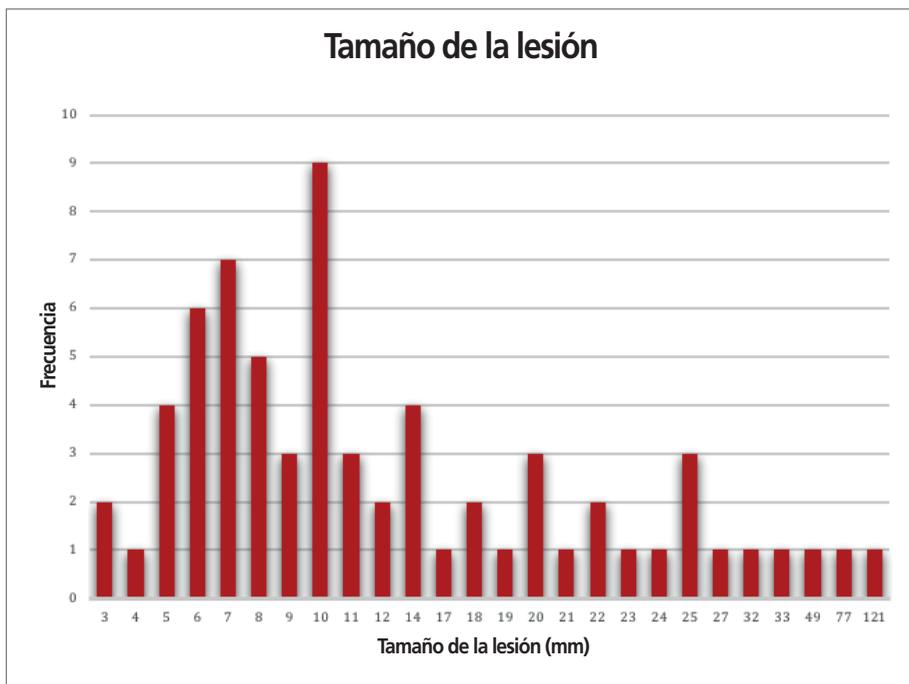
Figura 3.



Paciente de 59 años con antecedente de cáncer de mama, con presencia de grupo de microcalcificaciones finas lineales y finas pleomórficas en el CSE de mama derecha subyacente a la cicatriz quirúrgica, categorizadas BI-RADS 4c.

Se realizó punción biopsia con sistema de vacío bajo guía estereotáxica con resultado histológico de HDA. Se efectuó su exéresis quirúrgica con resultado de CDIS de alto grado.

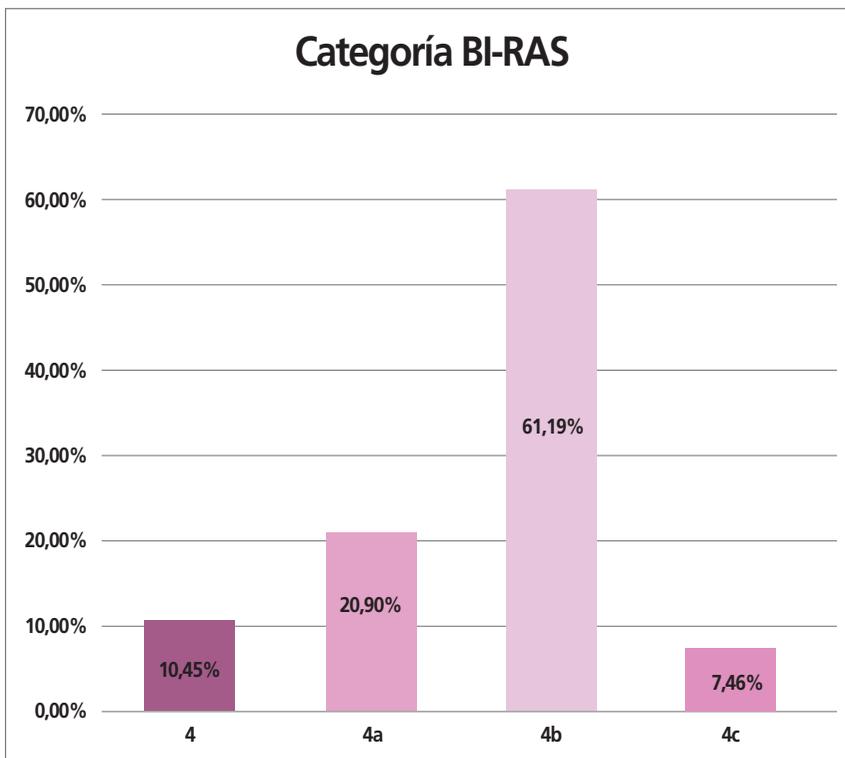
Figura 4. Tamaño de las lesiones en las imágenes con una mediana de 10 mm.



La mediana de tamaño de las lesiones en las imágenes fue de 10 mm (RIC 7-20) (Ver Fig. 4).

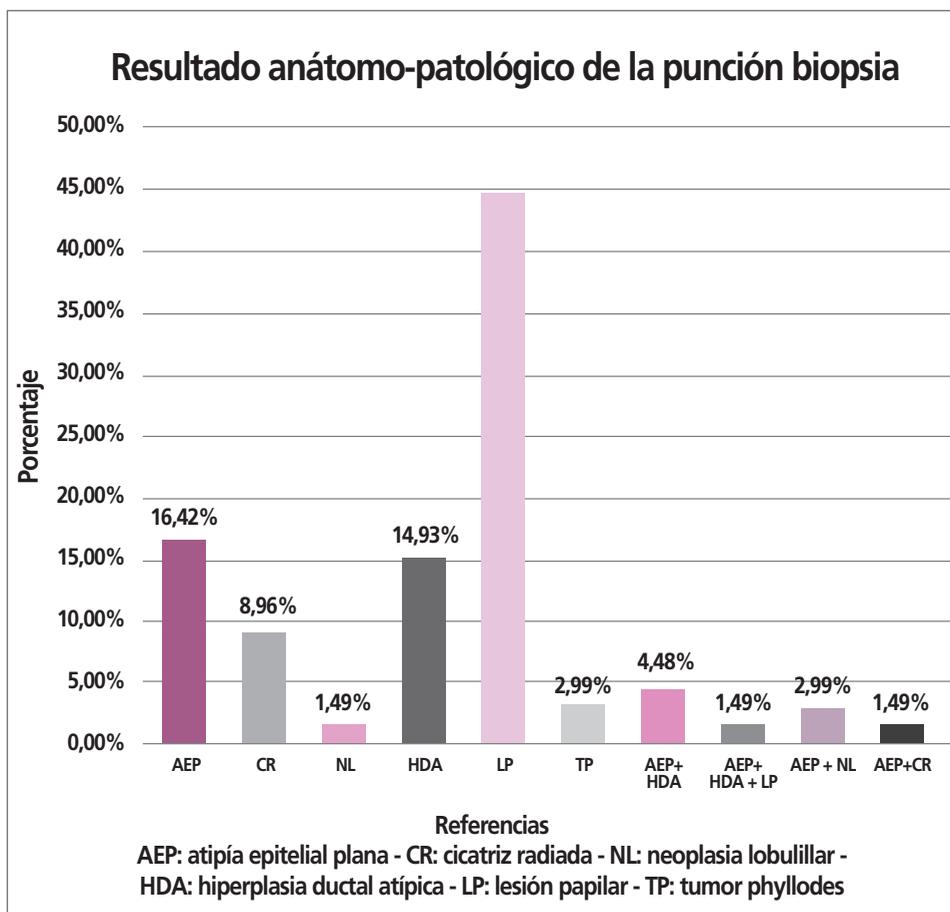
El 61.2% de las lesiones se categorizaron como BI-RADS 4b (Ver Fig. 5).

Figura 5. Categorización BI-RADS® (según la 5ª edición del American College of Radiology) elaborada por el especialista en diagnóstico por imágenes previo a la punción biopsia.



La lesión papilar fue la lesión B3 más frecuente en un 44.8% seguido por la atipia epitelial plana en un 16.4% (Ver Fig. 6). De las 30 p que presentaron lesión papilar, 20 (66.7%) tuvieron localización central.

Figura 6. Resultado anatómo-patológico de la punción biopsia.



El 98.5% de las p presentó adecuada concordancia radiopatológica.

Fueron sometidas a cirugía 48 p (71.6%); las 19 p restantes continuaron con seguimiento clínico radiológico con mamografía y ecografía.

De aquellas operadas, en 7 p (14.9%) se encontró en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica otra lesión B3 adicional, la mayoría (43%) correspondió a lesión papilar.

La anatomía patológica de la pieza quirúrgica reflejó que en 16 p (33.3%) hubo subestimación en relación a la biopsia (Ver Fig. 7). De aquellas subestimadas 10 (62,5%) correspondieron a CDIS, 3 (18,8%) a CDIS + CDI, 2 (12,5%) a carcinoma papilar in situ y 1 (6,3%) a carcinoma tubular infiltrante (Ver Fig. 8 y 9) (Ver Tabla 1).

Figura 7. Subestimación de la biopsia.
Subestimación de la biopsia

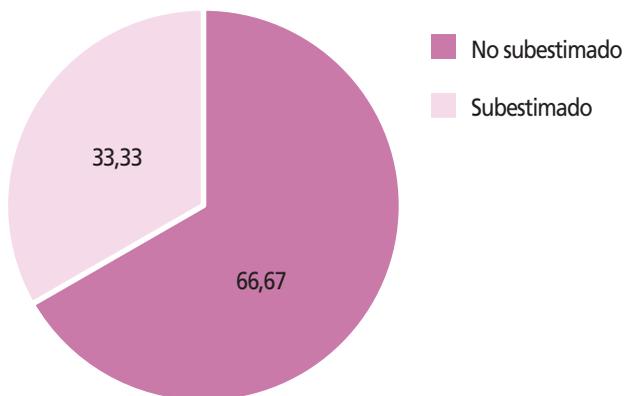


Figura 8. Subestimación de los hallazgos en la pieza quirúrgica.
Subestimación de los hallazgos en la pieza quirúrgica

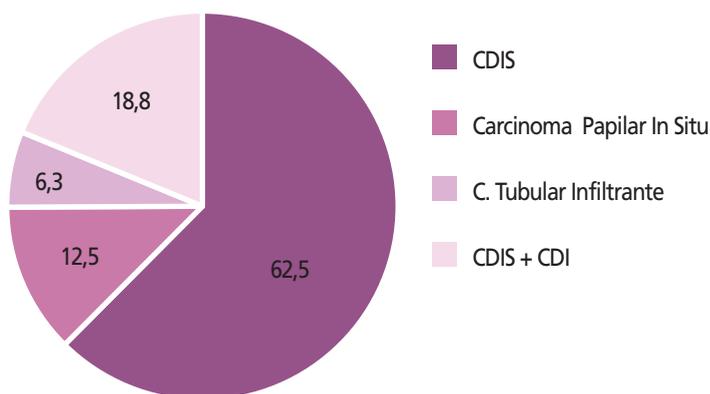
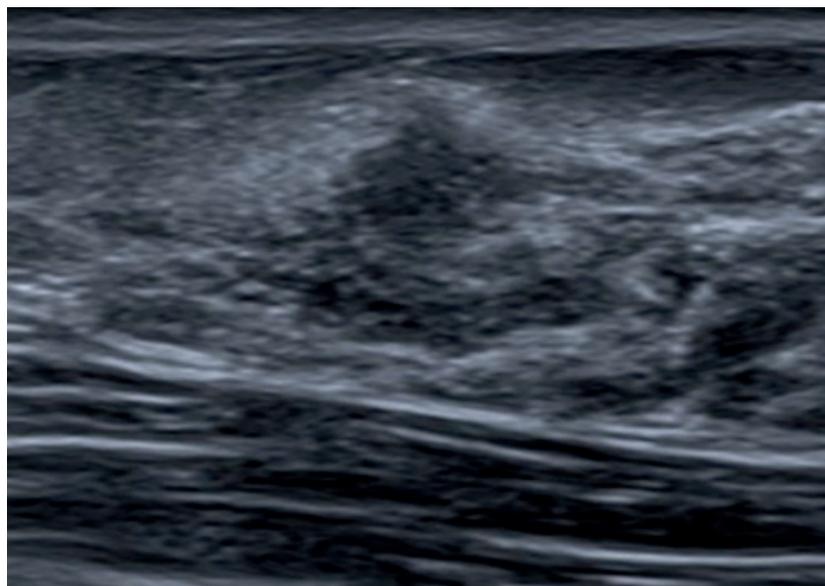


Figura 9.



Se obtuvo registro de seguimiento en 9 p con BI- RADS estable. No se contó aún con un seguimiento de las 10 p restantes. La media del tiempo total transcurrido entre la biopsia percutánea y la cirugía fue de 59 días.

El índice de concordancia entre la anatomía patológica de la biopsia y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica resultó de grado moderado (Kappa 0.64; IC 0.62-0.66).

En relación al tamaño de la lesión y la probabilidad de subestimación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.31).

En relación al calibre de la aguja utilizada y el grado de subestimación de la lesión no se encontró asociación entre ellas estadísticamente significativas (p=0.88)

Paciente de 46 años sin antecedentes personales de cáncer de mama, con presencia de imagen nodular irregular de margen no circunscrito de aproximadamente 8 x 6 mm en H12 de mama derecha categorizada BI-RADS 4b. Se efectuó punción biopsia bajo guía ecográfica con resultado histológico de AEP + CR. Se efectuó su exéresis quirúrgica con resultado de carcinoma tubular infiltrante de bajo grado.

Tabla 1 Correlación biopsia percutánea – cirugía.

BAG/vacío (67)	No cirugía (19)	Cirugía (48)											
		Concordancia						Malignidad					
		AEP	CR	NL	HDA	LP	TP	AEP + HDA	AEP + NL	CDIS	CDIS + CDI	CI	Ca. papilar in situ
AEP (11)		8						3					
CR (6)	2	4											
NL (1)		1											
HDA (10)	2	5						2		1			
LP (30)	15	10						1		2		2	
TP (2)		2											
AEP + HDA (3)		1						2					
AEP + CR (1)								1					
AEP + NL (2)								1					
AEP + HDA + LP (1)								1					

DISCUSION

Las lesiones de potencial maligno incierto (B3) constituyen un grupo heterogéneo de entidades histológicas con un riesgo variable de malignidad. La prevalencia en nuestra institución fue del 5.4%, acorde con lo expresado en la literatura^{3,7}, que oscila entre 4 y 9%.

A diferencia de lo publicado^{3,8}, en donde la manifestación radiológica más común pareciera ser las microcalcificaciones, nuestro trabajo arrojó con mayor frecuencia la lesión nodular. En relación a la lesión B3 más habitual mientras que lo más frecuente publicado es la HDA, hemos hallado que la lesión más prevalente en nuestra serie fue la LP seguida por la AEP. Esto podría explicar la mayor frecuencia de lesiones nodulares en nuestra casuística. Es probable, además, que esta diferencia se deba al tipo de población estudiada donde prevalecen los estudios diagnósticos sobre los de tamizaje y que en nuestra institución las lesiones nodulares con sospecha de LP son referidas en primer término a biopsia percutánea y no a cirugía.

El manejo de pacientes con LP diagnosticadas por punción con aguja gruesa es controversial. En general las LP con atipia son de manejo quirúrgico, existiendo diferencia en las LP sin atipia, donde hay mayor discrepancia entre seguimiento clínico radiológico/BAV o cirugía.

Según los últimos consensos europeos^{2,3}, toda LP visible por imágenes debería continuar con su escisión terapéutica a través de BAV. En aquellas lesiones que no pueden removerse por completo (por tamaño o localización) sugieren efectuar cirugía abierta. Luego el seguimiento clínico radiológico estaría justificado.

Del total de LP analizadas en nuestro trabajo, la mitad fueron tratadas quirúrgicamente (incluyendo un caso que tenía concomitantemente AEP e HDA), con una tasa de subestimación del 33,3% (6/16). Si bien la misma se encuentra dentro del rango descrito en la literatura (6-36%), fue mayor en comparación con las publicaciones de Ahn et al. 2018 y Bianchi et al. 2011^{7,9} (33,3% vs 6.8% - 13.3% respectivamente). Esta diferencia probablemente se deba al pequeño grupo de pacientes incluidos en nuestra muestra.

La AEP es una alteración del epitelio de la unidad ductolobulillar terminal con atipia citológica de bajo grado y arquitectural no compleja, con perfiles genéticos e inmuno histoquímicos similares a los que se hallan en el CDIS y en el CDI de bajo grado. Se ha observado su frecuente coexistencia con carcinoma tubular y CDIS de bajo grado, así como con NL clásica.² En nuestra serie, todas las p que presentaron AEP pura fueron a cirugía, incluida aquella que se asoció a CR. El 33,3% (4/12) presentó subestimación a CDIS y carcinoma tubular invasor de bajo grado.

En 3 casos, la AEP estuvo asociada a HDA en la biopsia percutánea. La HDA es una lesión que presenta algunos, pero no todos los criterios de CDIS de bajo grado y muestra un riesgo moderado de progresión a carcinoma ductal infiltrante (riesgo relativo de 4-5). Excluyendo las pacientes que tuvieron seguimiento clínico-radiológico, la tasa de subdiagnóstico de HDA y de HDA + AEP en nuestra serie representó el 45.45% (5/11); porcentaje mayor al reportado por Ahn et al. 2016¹¹ (45% vs 30.18%) y que probablemente se deba, nuevamente, al número de pacientes analizados en nuestra muestra.

De acuerdo a los consensos ya mencionados^{2,3} con respecto a la HDA se recomienda la escisión quirúrgica en general de estas lesiones, incluso si la misma parece ser completamente extirpada durante la biopsia, ya que las tasas de subestimación en los subgrupos de bajo

riesgo exceden los límites aceptables definidos para la subestimación (10% para CDIS y 5% para CI). La vigilancia en lugar de la cirugía podría ser apropiada en situaciones especiales (especialmente en la edad avanzada) ya que la mayoría de los CI que se desarrollan son cánceres pequeños de bajo grado. La vigilancia también es necesaria después de la escisión porque tales pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer distante de la lesión de HDA extirpada y también en la mama contralateral. Del total de las pacientes, en 2 casos se decidió su seguimiento clínico radiológico, una debido a la edad y otra debido al antecedente de patología oncológica de origen no mamario. Ambas presentan estabilidad clínica - radiológica hasta la actualidad.

La CR representó el 8,96% de todas las lesiones B3 de nuestra población. La asociación entre CR y CDI/CDIS es bien conocida con tasas de malignidad que varían entre 0- 34% e inclusive pueden ser menores en aquellos casos que no se asocian a atipia en la punción biopsia con aguja gruesa.⁷ La vigilancia en lugar de su escisión quirúrgica podría considerarse una alternativa en aquellas lesiones que fueron completamente removidas durante la punción biopsia con sistema de vacío bajo guía estereotáxica. En nuestro caso, 1/3 de las pacientes con remoción completa por BAV y un tamaño menor a 1 cm se le indicó seguimiento clínico radiológico mientras que en los 2/3 restantes que fueron a cirugía no se encontró malignidad asociada.

La HLA y el CLIS clásico comprenden en conjunto la neoplasia lobular clásica (NL). Se describe un riesgo relativo de desarrollo de cáncer de 4-5 para la HLA y de 8-10 para el CLIS.

En nuestro análisis la NL (incluidas aquellas asociadas a AEP) representó el 4,5% de las lesiones B3.

Siguiendo las guías AGO¹², debe realizarse exéresis solo si existe discordancia radio patológica o si coexiste con otra lesión B3 o con otra lesión biológicamente agresiva que requiere extirpación. En nuestra serie, se realizó cirugía en el 100% de las pacientes con NL (incluidas las asociadas a AEP) y en un caso se confirmó la presencia de CDIS.

Los TP son raros y representaron el porcentaje más bajo de lesiones B3 de nuestra serie. Se realizó cirugía en la totalidad de las pacientes. Según la última clasificación de la WHO, la variante benigna y borderline son consideradas dentro de la categoría B3 mientras que la variante maligna dentro de la categoría B5b.¹ En nuestra población representaron el 2.99% del total de lesiones B3 y en todos los casos hubo concordancia en el diagnóstico histológico entre la punción y la cirugía.

La subestimación total de todas las lesiones B3 en nuestra serie fue del 33%, acorde con lo expresado en la literatura, que oscila entre 9-35%.²

Se conoce que existe la hipótesis que el calibre de la aguja utilizada para la punción biopsia tendría un impacto en la subestimación del tipo de lesión, suponiendo que a mayor calibre menor grado de subestimación. En nuestra serie, no hemos encontrado dicha asociación entre ambas variables. Lo mismo nos sucedió con el tamaño de la lesión y la probabilidad de subestimación, a diferencia de lo publicado por Houssami N et al. 2007.¹³

En nuestra institución, luego de la punción percutánea y debido al pequeño tamaño residual, el porcentaje de lesiones B3 que fueron a cirugía fue de 71.6%. Las pacientes no operadas fueron: 15 LP, 2 CR y 2 HDA.

Las lesiones BI-RADS 4c fueron lesiones marcadoras de riesgo o CDIS, 1 de alto grado. En todos estos casos en la correlación radiopatológica se sugirió re biopsia o cirugía.

Debido a la amplia variedad de lesiones englobadas dentro de la categoría B3, en algunos casos, el n fue insuficiente para un análisis estadístico.

El manejo institucional de las biopsias percutáneas incluye el análisis de las imágenes, la categorización BI-RADS, la selección del método de biopsia, el calibre de la aguja y la correlación radio patológica. Esto permite el manejo multidisciplinario institucional para definir conducta clínica - quirúrgica.

CONCLUSION

En nuestra institución se logró una concordancia radio patológica cercana al 100% de las lesiones biopsiadas.

El porcentaje de subestimación con resultado final de CDIS o CDI de bajo grado se encontró dentro de los parámetros hallados en la literatura.

Si bien logramos reducir la tasa de cirugías al 71% de pacientes con lesiones B3, una adecuada selección para efectuar exéresis con aguja por sistema de vacío podría reducir aún más el número de cirugías innecesarias y probablemente la tasa de subestimación.

Harían falta estudios de mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados.

REFERENCIAS

1. UK National Coordinating Committee for Breast Cancer Screening Pathology (NCCBSP) (2001) www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf J Clin Pathol 2004;57: 897-902. ◀◀
2. Rageth C, O'Flynn E, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr; 174(2):279-296. ◀◀◀
3. Rageth C, O'Flynn E, Comstock C, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat. 2016 Sep; 159(2):203-13. ◀◀◀
4. Dawn Forester N, Lowes S, Mitchell E, et al. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology. 2019 Apr;45(4):519-527.
5. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, et al. Multidisciplinary Considerations in the Management of High-Risk Breast Lesions. AJR 2012; 198:W132–W140.
6. Rachel F. Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia. Radiology 2020; 294:87-88.
7. Bianchi S, Caini S, Renne G, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): A large multi-institutional study in Italy. The Breast 20 (2011) 264 e 270. ◀◀◀
8. Orlando S, Teixidó M, Santos S, et al. Lesiones proliferativas epiteliales con atipia B3: nuestra experiencia. Revista de Senología y Patología Mamaria 2013, 26(4), 150–152. ◀
9. Soo kyung A, Wonshik H, Hyeong-Gon M, et al. Management of benign papilloma without atypia diagnosed at ultrasound-guided core needle biopsy: Scoring system for predicting malignancy. European Journal of Surgical Oncology 2018, 44(1), 53–58. ◀
10. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, et al. Non-malignant breast papillary lesions - b3 diagnosed on ultrasound-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. Pathol Oncol Res 2015, 21(3):535–546.
11. Ahn HS, Jang M, Kim SM, et al. Diagnosis of columnar cell lesions and atypical ductal hyperplasia by ultrasound-guided core biopsy: findings associated with underestimation of breast carcinoma. Ultrasound Med Biol 2016, 42(7):1457–1463. ◀
12. AGO (2018) Läsionen unsicheres Potential. https://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch/2018D%2006_Laesionen%20unsicheres%20Potential.pdf. ◀
13. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. Cancer 2007, 109(3):487–495. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Negri, felicitaciones a Ud. y al grupo de trabajo por la prolija presentación. Es un tema que sigue siendo de actualidad cada vez más, porque estamos buscando, precisamente lo que apunta este trabajo, qué subgrupo de estas pacientes puede prescindir de la cirugía.

Voy a hacer mis aportes a esta presentación, que es muy interesante y fue el motivo también de un trabajo en nuestro grupo del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, que se publicó en la Revista Argentina de Mastología en el año 2012, sobre subestimación diagnóstica de estos procedimientos en este tipo de lesiones. Es curioso en su trabajo la mayor incidencia, como Ud. bien resaltó, de lesiones papilares, alrededor del 44% y menos de hiperplasias ductales atípicas, un 15%. En nuestro trabajo fue al revés, tuvimos casi 40% de hiperplasias ductales atípicas y 22% de lesiones papilares. Nuestras subestimaciones mayores fueron las hiperplasias ductales atípicas, un 30%, después la atipia epitelial plana, un 25% y las lesiones papilares, un 23%. Usted menciona, con respecto a las lesiones papilares, que operaron la mitad y esto es interesante porque a eso estamos apuntando en la actualidad. Esta discusión, así como sucesivas presentaciones similares, ayudarán a encontrar qué grupo de estas lesiones pueden prescindir de la cirugía, tal vez lo puedan manifestar mejor los patólogos, aquellas lesiones que son hallazgos en apenas una parte, un cilindro y no todos los cilindros. Usted menciona que tuvieron subestimación en el 33% de estas lesiones papilares, es interesante que operaron la mitad de ellas, pero de las que operaron, en 5 hubo subestimación o sea en el 50%. Por eso digo que hay que buscar bien qué subgrupo no se opera, porque de la misma forma de las que no se operaron podría haber una subestimación en ese grupo. Obviamente están seleccionando las que no se operan. Con respecto al tumor Phyllodes, nosotros seguimos con la conducta de operarlo siempre porque, los patólogos pueden

opinar, es una de las lesiones más heterogéneas que hay. Uno puede poner la aguja en un sector de Phyllodes benigno y en otro sector estar el sarcoma o en otro sector si cae la aguja capaz que dice fibroadenoma. Es por ese motivo que este tipo de lesiones deben seguir siendo quirúrgicas. Me parece curioso que no observaron subestimaciones dependiendo del calibre de la aguja. En nuestro estudio la mayor subestimación que tuvimos, entre las lesiones histológicas, fue la hiperplasia ductal atípica, alrededor del 30%. Fue significativa la imagen, las microcalcificaciones tuvieron mucha más subestimación que los nódulos. En cuanto al calibre de la aguja, hubo más subestimación con calibres de 14G que con 11G. Por último, ustedes operaron el 71% de todas estas lesiones diagnosticadas y el 30% están en seguimiento. A eso es lo que estamos apuntando, a seleccionar este grupo. Sin embargo se mencionaron procedimientos intervencionistas terapéuticos, querría escuchar un poquito más la discusión sobre esto. Hasta el momento yo diría que estos procedimientos son diagnósticos. Que alguna de estas lesiones diagnosticadas no requiera una posterior cirugía no hace que las punciones hayan sido terapéuticas.

¿Quisiera hacer algún comentario, sobre todo acerca de esto último, lo de las punciones terapéuticas? Sobre lo del calibre de la aguja, me llamó la atención que no tuvieran esa diferencia significativa entre uno y otro.

Dra. Negri: Nuestra diferencia con la subestimación tiene que ver con que tenemos muchas lesiones papilares. Nosotros biopsiamos las lesiones papilares con aguja de 14G y eso probablemente nos esté aumentando la subestimación. Tenemos en el servicio patólogos presentes, pero probablemente el aumento de la subestimación se esté debiendo al calibre de la aguja como usted bien dice.

Dr. Uriburu: Daniel Mysler, como coautor y miembro del grupo ¿Nos podés decir algo más sobre las

punciones terapéuticas que se mencionaron en el trabajo.

Dr. Mysler: Hay dos Consensos Europeos de Zurich, donde cada vez más tienden a, en ciertos pacientes y en ciertos casos, una vez que se hizo el diagnóstico de una lesión B3 que no sea hiperplasia ductal atípica y que no sea un Phyllodes, intentar hacer, si es pequeña, la resección completa con biopsia por vacío, para reducir la cantidad de cirugías innecesarias. Cuando esas lesiones son extirpadas radiológicamente en forma completa y el patólogo confirma que no hay ninguna subestimación adicional la mandan a control. Ellos ya tienen dos consensos hechos, nosotros no tenemos tanta experiencia en Argentina sobre el tema, pero estamos trabajando lentamente en eso, en casos muy puntuales y seleccionados empezamos a hacerlo con muy buen resultado. Es algo que todavía está en preliminar pero hay casos que son muy característicos, una lesión muy pequeña, que la sacamos completa sin ningún riesgo, que la patóloga está 100% segura que no hay ningún riesgo y que no es ni una hiperplasia ductal atípica, ni un Phyllodes, ellos tienden a controlarla y nosotros estamos tratando de trabajar en eso. Hemos reducido la exéresis de varios pacientes, 71% por lo menos contra antes que era el 100% y vamos a seguir trabajando para tratar de optimizarlo. Presentamos nuestra realidad, esto es lo que nos pasó y lo que tenemos, creo que nuestra población está sesgada, casi no tenemos población de tamizaje. Como dijo la Dra. Negri, prácticamente tenemos toda población diagnóstica, entonces también puede ser que eso tenga que ver con nuestras subestimaciones, con que tenemos más lesiones papilares que lesiones de hiperplasia ductal atípica que son más frecuentes en el screening, pero es lo que tenemos. Creo que es muy válido y que es una linda experiencia.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. Mysler, efectivamente pareciera que el camino va un poco por ahí.

Dr. Dávalos Michel: Quisiera felicitar por el trabajo. En las conclusiones la Dra. Negri pone que dismi-

nuyó el 71% de las cirugías, cuando en realidad disminuyeron el 29%, porque el 71% se operó. Yo estoy de acuerdo con el Dr. Uriburu que los Phyllodes deben siempre operarse. Después Ud. dice que hubo muchos nódulos. Quisiera saber si los nódulos que siempre usan aguja de 14G, son mamográficos o ecográficos.

Dra. Negri: Ecográficos.

Dr. Dávalos Michel: Entonces ¿A los nódulos mamográficos los punzan de distinta manera? Hay nódulos que son mamográficos exclusivamente, no sé qué hacen con ellos. Ud. dice, si los nódulos son papilares ¿Cómo sospechan de antemano que el tumor puede ser papilar?. Yo pienso en un tumor papilar cuando veo un nódulo quístico, que es el nódulo complejo, que es otra cosa. Salvo que en una biopsia por aspiración, si el papiloma está completo ya no necesita ninguna otra cirugía. Entonces, yo quisiera saber en qué se basan, aparte de la edad de las pacientes o la comorbilidad que tienen, en qué deciden ustedes: operar o seguir. Puede ser en antecedentes... Ustedes no saben, muestran una subestimación del 33% en casi todas las lesiones que presentaron, que 3 de cada 10 van a tener algo más. Entonces yo creo que hay que tener mucho cuidado en el seguimiento de estas pacientes, algunas tendrán mamas más fáciles, otras mamas más difíciles. Quisiera saber en qué se basan ustedes, salvo la edad de las pacientes, en operar y hacer solamente el seguimiento y que muchas veces las personas no se van a seguir en su centro. Para estar seguro y por la seguridad de las mismas pacientes.

Dra. Negri: La lesión se biopsia por el método que mejor se ve en nuestro centro. Con respecto a la conducta si es seguimiento o cirugía se discute en grupo multidisciplinario, se tiene en cuenta el tamaño de la lesión, la localización, la edad y los antecedentes de esa paciente.

Dra. Maciel: Agregaría a la primera observación que hizo el Dr. Uriburu, sobre que todo tumor Phyllodes se debe operar sin ninguna duda, e iría

un poquito más allá: todo tumor fibroepitelial con estroma celular se debe operar, porque la única forma de poder llegar a un diagnóstico final definitivo es la biopsia quirúrgica y a veces hasta en la biopsia quirúrgica el diagnóstico diferencial entre fibroadenoma celular y tumor Phyllodes benigno es muy complicado. No dicho solo por mí, también por especialistas patólogos mamarios de todo el mundo. Así que sin ninguna duda cualquier tumor fibroepitelial con estroma celular hay que operarlo para tener un diagnóstico definitivo. La otra entidad que seguro hay que operar, por lo menos hasta ahora, es la hiperplasia ductal atípica, que dentro de las B3 tan queridas por los imagenólogos es la que tiene la mayor subestimación, un 30%, aunque está bajando al 20%. La tendencia en el mundo es que está bajando, pero seguimos diciendo entre el 20% y 30%. Cualquier patólogo puede explicar por qué, tiene una lógica total y absoluta. El patólogo va a ser conservador en una situación de diagnóstico diferencial entre un ductal in situ de bajo grado y una hiperplasia ductal atípica, la tendencia es errar en el lado conservador, por lo tanto vamos a diagnosticar más hiperplasias ductales atípicas en Core que después van a ser ductales in situ en la biopsia. ¿Cómo interpreto la subestimación alta de las lesiones papilares? Probablemente por lo que dijo la Dra. Negri, a quien felicito porque el trabajo es muy prolijo e interesante y porque estas lesiones son las lesiones tema de discusión actual. Tal vez por lo que ella dijo entonces, la aguja de 14G. Eso debe tener que ver porque todos sabemos que si hacemos un consenso en el mundo, las lesiones papilares con atipia tienen aproximadamente un 36% de subestimación. Las sin atipia tienen menos subestimación, probablemente esto tenga que ver con las características de la aguja y a lo mejor en las lesiones papilares, que son las otras lesiones

que a mí como patóloga me gustaría que no se punzaran, aunque sabemos que se punzan igual. Si ustedes me preguntan, qué lesión me gustaría que no se punzara, yo digo la lesión papilar, pero se punzan y las diagnosticamos sin ninguna duda. Pero habría que discriminar, porque una cosa es una lesión papilar con atipia, otra cosa es una lesión papilar sin atipia pero fragmentada en la punción y otra cosa es, siempre con correlación radiológica patológica, una lesión papilar hallazgo, el famoso micropapiloma. Entonces creo que habría que discriminar las lesiones papilares para hablar de subestimación, ese es mi aporte. Felicitaciones nuevamente Dra. porque el trabajo me pareció muy bueno.

Dr. Uriburu: Pasan los años y las décadas y seguimos discutiendo el tema de las lesiones papilares.

Dr. Corrado: Felicitar a los autores, el trabajo me pareció buenísimo. Adherimos a la tendencia que están manifestando en este trabajo. Nosotros en el Hospital Italiano para determinadas pacientes, siempre teníamos una tendencia de que todo lo que se informaba por punción como hiperplasia atípica sea ductal o lobulillar o atipia epitelial plana era operada. Ahora ya estamos seleccionando ciertas pacientes para control en vista de que, trabajos recientes, salvo para la hiperplasia atípica, mostraron un porcentaje muy bajo de subdiagnóstico en la punción y en general la lesión mayor que se encuentra son carcinomas in situ de bajo grado o carcinomas invasores de un riesgo muy bajo. Es por eso que para determinadas pacientes, sobre todo pacientes de cierta edad con lesiones que no sean demasiado extensas y que pueden hacernos temer una posibilidad de subdiagnóstico mayor, las estamos controlando. Después vamos a ver como resultan los números.

SESIÓN CIENTÍFICA

Solicitud de Test genético BRCA1/2: Análisis retrospectivo en 103 pacientes.

*Paola Ponzi**, *Dalila Vidalle***,
*Melina Winocur****, *José Llugdar****,
*Santiago Bella****

RESUMEN

Introducción

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establecen criterios para solicitud de estudios BRCA1/2.

La identificación de pacientes portadores de variantes patogénicas, constituye una oportunidad para dirigirlos hacia programas de cuidado específicos.

Objetivo

Analizar si los criterios para la solicitud de estudio genético BRCA1 y 2, cumplen con los criterios indicados en las guías de la NCCN 2019.

Describir las características de los pacientes con mutaciones patogénicas para BRCA 1 / 2; estrategias de prevención y reducción de riesgo llevadas a cabo.

*Médica Ginecóloga.

Departamento de Patología Mamaria. Instituto
Oulton. 0351-153518345

***Servicio de Oncología. Clínica Universitaria
Reina Fabiola e Instituto Oulton.

Correo electrónico:
paoponzi@yahoo.com.ar

Resultados

Se solicitó el estudio a 103 pacientes, de las cuales 101 (98%) cumplían con al menos 1 criterio acorde a NCCN 2019 y realizaron el estudio 77 pacientes (76%).

Obtuvimos 15 resultados positivos para una mutación patogénica en BRCA 1 y 2 (19.4%), 61 resultados negativos (79.22%) y 1 variante de significado incierto (VUS) en BRCA1 (1.29%).

El 46.66 % de las pacientes con mutación patogénica (PMP) eligió al menos una estrategia quirúrgica de disminución de riesgo.

Conclusiones

El 98% de los pacientes a quienes se les solicitó el estudio cumplían con al menos un Criterio de las Guías NCCN 2019. El hallazgo de 19.4% de mutaciones, probablemente se deba a la correcta selección de pacientes.

Palabras Clave

BRCA 1 /2. Criterios de Selección

ABSTRACT

Introduction

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) establish BRCA 1/ 2 testing criteria.

Identification of mutations carriers gives an opportunity to direct them towards specific care programs.

Objective

Analyze whether the BRCA 1/ 2 testing criteria met the NCCN 2019 guidelines criteria.

To describe the characteristics of BRCA 1 /2 pathogenic mutations carriers, risk reduction and prevention strategies carried out.

Results

The study was requested to 103 patients, 101 patients (98%) met at least one NCCN 2019 testing criteria and 77 patients (76%) did the test.

We obtained 15 positive results for a BRCA 1 /2 pathogenic mutation (19.4%), 61 negative results (79.22%) and 1 BRCA 1 variant of uncertain significance (VUS) (1.29%).

The 46.66% of patients with a pathogenic mutation chose at least one surgical risk reducing strategy.

Conclusions

At least one NCCN 2019 testing criteria was fulfilled by the 98 % of the patients to whom the test was requested. Probably due to the correct patient selection we found 19.4 % mutations in our study.

Key words

BRCA1/2 Testing Criteria

INTRODUCCION

En el año 2018 se diagnosticaron 2.1 millones de casos nuevos de cáncer mama en el mundo. En la mayoría de los países el cáncer de mama, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres.¹

El cáncer de mama hereditario representa entre un 5-15% del total de los cánceres de mama. Las mutaciones de los genes BRCA 1/2 pertenecen al grupo de genes considerados de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH).^{2,3}

Los individuos con mutaciones BRCA 1/2 tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM) en un 50-80% y cáncer de ovario (CO) en un 10-46% a lo largo de su vida.³⁻⁶ BRCA 1/2 están relacionados con aumento de riesgo para desarrollar cáncer de páncreas, próstata y melanoma.⁷ El CMOH suele presentarse a edades más jóvenes en relación con la edad promedio de presentación del cáncer de mama y ovario no vinculado a mutaciones genéticas.^{8,9}

La consulta oncogenética involucra la identificación y el asesoramiento de personas con riesgo de cáncer hereditario o familiar.¹⁰ Existen guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que establecen criterios para solicitud de estudios BRCA1/2. La solicitud de estudios genéticos, así como, la interpretación de resultados forman parte del asesoramiento genético.^{2,6,11}

La identificación de mujeres portadoras de variantes patogénicas, en los genes BRCA 1/2, constituye una oportunidad para dirigir a estas pacientes hacia programas de screening con mamografía y resonancia nuclear magnética (RMN) mamaria, quimio prevención o cirugías reductoras de riesgo.^{9,12,13}

En pacientes con cáncer de mama, el conocer el status de portadora de una mutación patogénica en BRCA 1/2, aporta información importante para el manejo y el pronóstico.¹² Las pacientes pueden optar luego de un tratamiento conservador por la mastectomía reductora de riesgo a fines de disminuir el riesgo de un nuevo cáncer de mama o bien la salpingooforectomía bilateral para reducir el riesgo de cáncer de ovario.^{4,5,15-17} Las pacientes portadoras de una mutación BRCA 1/2 con cáncer de mama/ovario pueden recibir tratamientos con drogas target dirigidas y tratamientos basados en medicina de precisión.¹⁷⁻²¹

El estudio de BRCA 1/2 en familias de alto riesgo para cáncer de mama/ovario tiene implicancias no solo para el paciente con cáncer o portador de una mutación sino también para sus familiares. Si una mutación es detectada en la familia, el resto de los miembros de esa familia puede testearse luego de un asesoramiento genético y determinar si son portadores de dicha mutación o no. Quienes no portan la mutación son advertidos que poseen el mismo riesgo que la población general y no necesitan un seguimiento especial ni realizarse cirugías preventivas o reductoras de riesgo.^{6,21,22}

OBJETIVO

Principal

Analizar si los criterios para la solicitud de estudio genético BRCA1 y 2 a pacientes con historia familiar y/o personal de cáncer de mama y ovario cumplen con los criterios indicados en las guías de la NCCN 2019.

Secundario

Describir aspectos clínicos, moleculares y epidemiológicos de las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en genes BRCA1 y/o BRCA2:

- Afectación personal de cáncer (mama u ovario)
- Características clínicas y patológicas de los mismos
- Conductas de prevención instauradas

MATERIAL Y METODO

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

Población:

Pacientes atendidas en consultas de asesoramiento genético desde Julio 2015 hasta Julio 2019 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola y en el Instituto Oulton.

Fuente de datos:

Historias clínicas electrónicas de las pacientes.

Criterios de Inclusión:

Pacientes a quienes se les solicito estudio para mutaciones BRCA 1 y 2 luego de consulta oncogenética en el período previamente referido

Criterios de exclusión:

Pacientes con historias clínicas incompletas.

VARIABLES A ANALIZAR:

Edad, sexo, status hormonal, número de familiares afectados con cánceres vinculados con la mutación BRCA 1/2, paciente con antecedente personal o familiar de cánceres vinculados con los genes BRCA 1/2, tipo de estudio genético solicitado, antecedentes familiares de cáncer de mama en el hombre. Desarrollo de cáncer de mama y/o ovario propio antes del test genético, características tumorales. Criterios para la Solicitud de estudios genéticos según guías NCCN 2019.

En el grupo de pacientes con mutación patogénica para BRCA 1/ 2 se analizan edad, ascendencia Judía Askenazi, criterios de solicitud de estudio genético, estudio solicitado, tipo de gen mutado, presencia de cáncer de mama y/o ovario y características tumorales, conducta de prevención en relación a la reducción de riesgo.

El análisis de los Criterios para solicitud de estudios genéticos BRCA 1/ 2 se basan en las Guías de Recomendación del National Comprehensive Cancer Network versión 3.2019 (NCCN 3.2019)

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

Características	Casos	Porcentaje
Edad al momento de la consulta		
Menor o igual a 45a	69	66.99%
Mayor a 45a	34	33.01%
Sexo		
Femenino	101	98.06%
Masculino	2	1.94%
Status Hormonal		
Premenopáusicas	79	78.64
Postmenopáusicas	22	21.36
Etnia Askenazi		
Si	2	1.94%
No	101	98.06%
Antecedente Personal de CMO*		
No	26	25.24%
Cáncer de Ovario	6	5.83%
Cáncer de Mama	71	68.93%
Unilateral	67	65%
Bilateral	4	3.93%
Antecedente de CM** Familiar		
0	27	26.21%
1	27	26.21%
2	28	27.18%
3	16	15.53%
4 o +	5	4.85%
Antecedente Fliar† de CM Hombre		
Si	3	2.91%
No	100	97.09%
Otros canceres propios		
Páncreas	1	0.97%
Tiroides	1	0.97%
Ca de ovario	1	0.97%
No	100	97.09%

*CMO: Cáncer de Mama/ Ovario **CM: Cáncer de Mama †Fliar: Familiar

RESULTADOS

Se analizaron 103 casos de pacientes a los que se les solicitó estudios genéticos para genes BRCA 1/2 entre el mes de julio de 2015 al mes de julio de 2019 en el Servicio de Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola y del Instituto Oulton luego de asesoramiento genético.

Características de los 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio se resumen en Tabla 1.

La media de edad al momento de la consulta y solicitud de estudio genético fue de 43 años con un rango entre 25 y 74 años.

Todos los pacientes eran de nacionalidad argentina y raza blanca. Del total solo 2 pacientes pertenecían a la etnia Judía Askenazi (1.94%).

De los pacientes en estudio 101 son mujeres (98.06%) y 2 varones (1.94%). En relación al status hormonal de las mujeres al momento de solicitarse el estudio 79 mujeres fueron pre menopáusicas (78.64%), y 22 postmenopáusicas (21.36%). No hubo casos de mujeres embarazadas en el grupo de estudio.

De los 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio, 71 tenían antecedente personal de CM (68.93%), 6 cáncer de ovario (5.83%) y 26 pacientes sin antecedente personal de cáncer (25.24%). Tres pacientes con CM además presentaron otros cánceres propios como cáncer de tiroides (0.97%), páncreas (0.97%) y ovario (0.97%).

De los 103 pacientes 27 no tenían antecedentes familiares de CM (26.21%), 27 tenían un familiar de primer grado con CM (26.21%) y 49 pacientes tenían dos o más familiares con CM (47.56%). Además, se observó que 6 pacientes tenían ante-

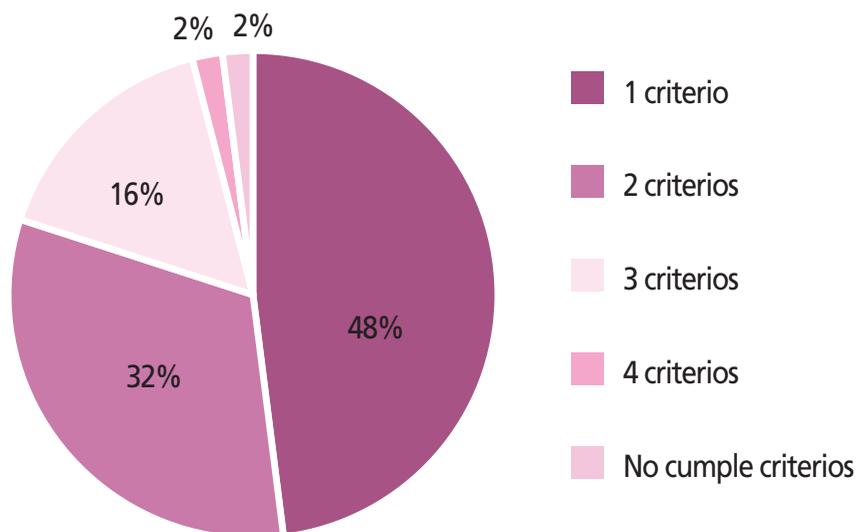
cedentes familiares de cáncer de páncreas 5.8% y 9 pacientes antecedentes familiares de cáncer de ovario 8.7%.

De las 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio, 71 tenían cáncer de mama. De estas pacientes el 56.38% tenían menos de 45 años. En cuanto a las características de Inmunohistoquímica de estas pacientes 34 (47.8%) tuvieron tumores mamarios con Inmunohistoquímica de triple negativos. Cuatro pacientes tuvieron cáncer de mama bilateral (6%). Tres pacientes tenían antecedentes familiares cercanos de cáncer de mama en el hombre (4%).

Las Guías del NCCN establecen que el cumplir uno o más criterios avalan una valoración de riesgo personalizada, consejo genético y solicitud de estudios.²

Figura 1. Criterios de Selección de Estudios BRCA 1/ 2 acorde a Guías de NCCN 2019 (n:103).

Criterios para la solicitud de estudios



En relación a los criterios para la solicitud de estudios BRCA 1 y 2, según las Guías de NCCN 2019, de los 103 pacientes a quienes se les solicitó, solo dos pacientes no cumplían con ningún criterio (2%); 101 cumplían al menos un criterio para la solicitud de estudios genético luego del asesoramiento correspondiente (98%), en detalle 49 cumplieron con 1 criterio (47.57%), 33 pacientes con 2 criterios (32.03%), 17 con 3 criterios (16.54%) y 2 pacientes con 4 criterios (1.94%). Figura 1

La guía permite agrupar los criterios según: historia personal de cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata, historia familiar con mutaciones patológicas o probablemente patológicas, independientemente de la historia familiar como beneficio de estudio genético en cánceres relacionados a mutación BRCA 1 y 2 para determinar terapia target y también para personas que no cumplen con los criterios anteriores pero con familiares sanguíneos de primer y segundo grado que cumplan con los criterios indicados. Tabla 2.

Tabla 2- Criterios de selección de paciente para solicitud de Estudios Genéticos BRCA 1 / 2 luego de consulta oncogenética según Guía NCCN 2019. (n:101)

Criterio para testeo de BRCA 1/ 2	Nº Pacientes	%
Historia personal de Cáncer de Mama y 1 o + de los siguientes criterios	69	68.31
• Paciente con diagnóstico ≤45 años	40	39,04
• Paciente con diagnóstico 46-50 años y con:		
- Un cáncer de mama primario adicional a cualquier edad	3	2,97
- ≥ 1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de mama a cualquier edad	14	13,86
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de próstata Score Gleason ≥7	0	0
- Historia familiar limitada o desconocida	0	0
• Paciente con diagnóstico ≤ 60 y con:		
- cáncer de mama triple negativo	32	31,68
• Paciente con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad y:		
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con :		
- cáncer de mama diagnosticado en ≤50 y /o	20	19,80
- cáncer de ovario; o	2	1,91
- cáncer de mama en el hombre; o	3	2,97
- cáncer de próstata metastásico; o	0	0
- cáncer de páncreas	6	5,94
≥2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en pacientes y/o familiares sanguíneos cercanos	6	5,94
• Ascendencia Judía Askenazi	1	0,99
Historia personal de cáncer de Ovario	6	5,94
Historia personal de cáncer de mama en el hombre	0	0
Historia personal de cáncer de páncreas	0	0
Historia personal de cáncer de próstata metastásico o Gleason ≥7	0	0
Historia familiar de mutaciones patológicas o probablemente patológicas de BRCA 1 / 2	9	8,91
Independientemente de la historia familiar beneficio de estudio genético en cánceres relacionados con BRCA 1 y 2 para determinar terapia target	9	8,91
Individuos que no cumplen con los criterios anteriores, pero con familiares sanguíneos de primer y segundo grado que cumpla los criterios anteriores.	17	16,50
Variante patogénica o probablemente patogénica detectada en muestras tumorales	2	1,91

Encontramos 40 pacientes que cumplían con el criterio de diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con edad ≤45 años (39.04%)

En relación al criterio de cáncer de mama diagnosticado a los 46-50 años y un cáncer primario de mama adicional, 3 pacientes tuvieron cáncer de mama bilateral (2.97%). Cáncer de mama diagnosticado a los 46-50 años y ≥1 familiar sanguíneo con cáncer de mama a cualquier edad 14 pacientes (13.86%).

En cuanto al criterio de cáncer de mama diagnosticado en pacientes con edad ≤ 60 años y con cáncer triple negativo 32 pacientes (31.68%).

Pacientes con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad con ≥ 1 familiar cercano con cáncer de mama diagnosticado a una edad ≤ 50 años (20 pacientes) y/o cáncer de ovario (2 pacientes) y/o cáncer de mama en el hombre (3 pacientes) y/o cáncer de páncreas (6 pacientes).

Tres pacientes con cáncer de mama fueron incluidas en el criterio que establece que independientemente de la historia familiar, un paciente con cáncer relacionado a BRCA puede beneficiarse de un test genético para determinar terapia target, estas pacientes con cáncer de mama pudieron realizar el estudio genético como parte de un requisito para ingresar a un estudio de investigación terapéutica.

De las 6 pacientes con cáncer de ovario a las que se le solicitó el estudio genético, dos tenían mutaciones somáticas para BRCA en tejido ovárico (33%), los subtipos histológicos correspondían en 5 pacientes a tumores seroso (83.3%) y un tumor indiferenciado no mucinoso de alto grado (16.6%). Tres pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario (50%) y una de estas un familiar de primer grado con mutación en BRCA 1 (16.6%). Estos pacientes cumplirían con el criterio de cáncer de ovario y también con el criterio de beneficio para tratamiento con terapia target.

De los 26 pacientes sin antecedentes personales para cáncer a los que se les solicitó el estudio genético, 9 pacientes tenían antecedentes de familiares con mutación puntual familiar patogénica conocida en genes BRCA1/2 (34.6%), los 17 restantes (65.38%) tenían antecedentes de madres fallecidas por cáncer de mama/ovario a edad precoz (menos de 45 años) y dos o más familiares con cáncer de mama/ovario. Una de estas pacientes era de ascendencia Judía Askenazi (3.84%).

Tabla 3. Tipos de Estudios genéticos solicitados (n:103)

Tipo de Estudio	Pac* Ca de Mama	Pac* Ca de ovario	Sin Cáncer	Total
Sec completa	3	1	0	4
Sec completa+ grandes rearrreglos	65	5	17	87
Panel mama ovario	2	0	1	3
Mutación puntual	1	0	8	9

*Pac: pacientes

**Sec: secuenciación

Tipos de estudios genéticos

Se solicitaron estudios genéticos a 103 pacientes para genes BRCA 1 /2. Los tipos de estudios solicitados fueron secuenciación completa para genes BRCA 1/2 a 4 pacientes (4%), a 87 pacientes se les solicitó secuenciación completa más grandes rearrreglos (84%), a 3 pacientes se les solicitó Panel Mama /Ovario (3%) y a 9 pacientes se les solicitó mutación puntual familiar conocida (9%).

Tabla 3.

Resultados de Estudios Genéticos

De los 103 pacientes a quienes se les solicitó el estudio luego de consulta de asesoramiento genético, 77 realizaron el estudio (76%). Figura 2

Figura 2. Proceso de Asesoramiento Genético. (n:103)

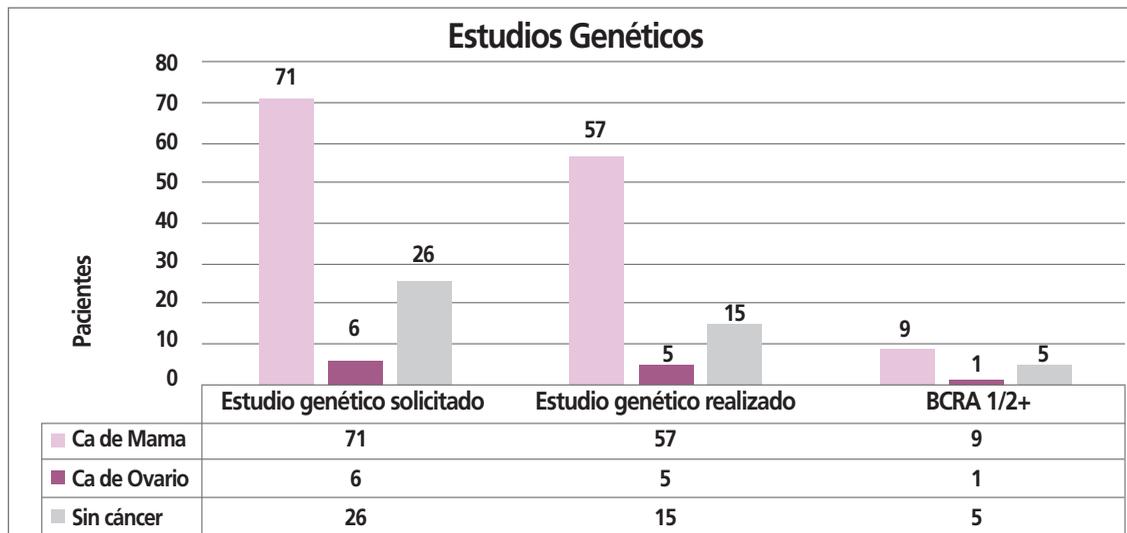
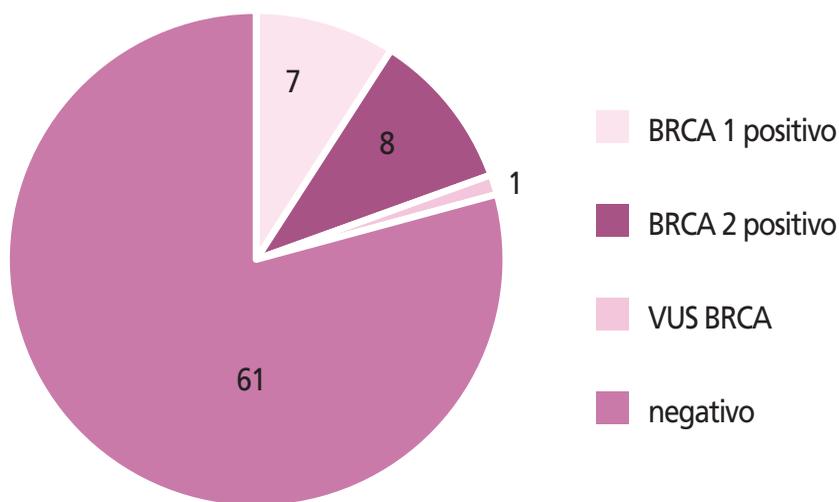


Figura 3. Resultados de estudios genéticos (n: 77)

Resultados de estudios genéticos



De los 77 pacientes que realizaron el estudio, 61 tuvieron resultados negativos para mutaciones patogénicas (79.22%), 1 paciente variante de significado incierto (VUS) en BRCA1 (1.29%). Así mismo, 15 pacientes resultaron positivas para mutación patogénica en BRCA1/ 2 (19.4%) siendo más específicos 8 en BRCA2 (10.38%) y 7 en BRCA1 (9.09%). Figura 3.

La VUS se detectó en BRCA1 en una paciente con CM, de 51 años con el antecedente familiar de CM en un familiar de primer grado, el su tipo tumoral fue Luminal A.

Tabla 4. Pacientes con mutación patogénica BRCA 1/ 2 (n=15)

	Casos	%
Edad al momento de realizar el estudio		
≤45 años	11	73.3
Mayor a 45 años	4	26.6
Criterio para Solicitud de Estudio		
NO	0	0
SI	15	100
Antecedente personal de Cáncer de Mama		
NO	5	33.3
SI	9	60
unilateral	8	
bilateral	1	
Antecedente personal de Cáncer de Ovario	1	6.66
Tipo de estudio solicitado		
Secuenciación completa + grandes rearrreglos	10	66.6
Mutación puntual	3	20
Panel mama/ovario	2	13.33
Etnia Askenazi		
NO	15	100
SI	0	0
Gen mutado		
BRCA 1	7	46.66
BRCA 2	8	53.33
Edad al CM* Personal		
NO	6	40
SI	9	60
- Hasta 35 años	2	13.3
- Más de 35 y hasta 40 años	5	33.3
- Más de 40 años	2	13.3
Tipo Histológico CM*		
No	6	40
SI	9	60
- Ductal (NOS)	8	53.33
- Ductal + lobulillar	1	6.66
Subtipo Molecular		
No	6	40
SI	9	60
- Luminal A	2	13.3
- Luminal B	2	13.3
- Triple Negativo	4	26.6

Pacientes con mutaciones patogénicas en BCRA 1/2. Tabla 4

De los 15 pacientes con mutación patogénica (PMP) para BRCA1 y 2, 9 tenían antecedente personal de cáncer de mama (60%), 1 cáncer de ovario (6.66%) y 5 no tenían antecedente personal de cáncer (33.3%).

Los 15 PMP cumplían con al menos un criterio de solicitud de estudio de BRCA 1/ 2 según las Guías de NCCN 2019.

- Her 2+, RE y RP negativos	1	6.66
Conducta		
Cirugía de reducción de riesgo		
- Mastectomía	1	6.66
- Mastectomía + salpingooforectomía	3	20
- Salpingooforectomía	3	20
Seguimiento +/- imágenes	8	53.33
Quimioprevención	0	0

*CM: Cáncer de mama

Tabla 5. Criterios para solicitud de estudios Genéticos BRCA 1 /2 hallados en pacientes con Cáncer de Mama y Mutación patológica en BRCA 1/2.

Criterio para testeo de BRCA 1 / 2	N: 9	%
Historia personal de Cáncer de Mama y 1 o + de los siguientes criterios		
• Paciente con diagnóstico ≤45 años	7	77.7
• Paciente con diagnóstico 46-50 años y con:		
- Un cáncer de mama primario adicional a cualquier edad	0	0
- ≥ 1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de mama a cualquier edad	2	22.2
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con cáncer de próstata Score Gleason ≥7	0	0
- Historia familiar limitada o desconocida	0	0
• Paciente con diagnóstico ≤ 60 y con:		
-cáncer de mama triple negativo	4	44.4
• Paciente con cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad y:		
- ≥1 familiar sanguíneo cercano con:	-	-
- cáncer de mama diagnosticado en ≤50 y /o	8	88.8
- cáncer de ovario; o	1	11.1
- cáncer de mama en el hombre; o	0	0
- cáncer de próstata metastásico; o	0	0
- cáncer de páncreas	0	0
≥2 diagnósticos adicionales de cáncer de mama a cualquier edad en pacientes y/o familiares sanguíneos cercanos	6	66.6
• Ascendencia Judía Askenazi	0	0

De los 15 PMP, 11 tenían ≤45 años (73.3%) y 4 pacientes más de 45 años (26.6%).

Sólo 1 PMP de sexo masculino (6.6%) y 14 de sexo femenino (93.4%)

Ninguno de los 15 PMP pertenecía a la etnia Judía Askenazi.

Del total de las 15 pacientes, 12 tenían dos o más familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama y/o ovario (80%), no se encontraron antecedentes familiares de otros tipos de tumores asociados a la mutación BRCA 1/2.

La única PMP con cáncer de ovario tenía 60 años, el gen mutado en BRCA 1 y como antecedente una hermana con cáncer de mama.

Tuvimos un caso de fenocopia, paciente con cáncer de mama y resultado negativo para mutación familiar puntual patogénica conocida.

La edad promedio de las 9 PMP con CM fue de 39 años. De estas pacientes 7 (77.7%) tenían ≤ 40 años. Una paciente tuvo cáncer de mama bilateral no sincrónico (11%).

Con respecto al tipo histológico de estos 9 CM, vimos que había 8 carcinomas ductales invasores (88.8%) y una paciente con carcinoma ductal y lobulillar invasor (11.1%).

Al estudiar el subtipo molecular de los 9 cm, observamos que 4 eran Triple negativos (44.4%), 2 eran Luminal A (22.2%), 2 Luminal B (22.2%), y solo 1 Her2 puro (11.1%). Al analizar los subtipos tumorales en relación a mutación en BRCA 1 y 2 se observó de 4 PMP en BRCA 1, 3 fueron Triple Negativo (75%) y 1 subtipo Her 2 puro (25%). De los 5 PMP en BRCA 2, encontramos 2 subtipo Luminal A (40%), 2 Luminal B (40%) y 1 paciente Triple negativo (20%).

La edad promedio de los 5 PMP sin antecedentes personales de cáncer fue de 42.8 años. De estos pacientes 4 fueron de sexo femenino y 1 masculino. En esta serie, 4 (80%) tenían criterio de solicitud de estudio genético por familiares con mutación puntual patogénica conocida (MPPC), 1 paciente sin MPPC pero con 3 familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama/ovario. De los 4 pacientes con antecedente de mutación puntual familiar conocida, a 3 se le solicitó el estudio genético de dicha mutación y a 1 paciente se le solicitó panel mama/ovario.

De los 15 PMP, 4 realizaron mastectomías bilaterales (26.66%), a saber, dos mastectomías bilaterales reductoras de Riesgo (MRR) en PMP sin antecedente personal de cáncer y 2 mastectomías contralaterales reductoras de riesgo en pacientes con cáncer de mama.

Hubo 6 pacientes que realizaron salpingooforectomía reductora de riesgo (SORR) bilateral (40%), 3 de estas conjuntamente con mastectomía reductora de riesgo (20%). Si se excluye la PMP y cáncer de ovario, las restantes 7 PMP mujeres que no realizaron la SOOR, 2 tenían menos de 35 años, 3 pacientes tenían entre 36 y 40 años y 2 eran mayores de 40 años.

De los 5 PMP sin antecedente personal cáncer, 3 de sexo femenino llevaron a cabo cirugías de reducción de riesgo (60%), 1 de sexo masculino y 1 paciente de sexo femenino realizan seguimiento estricto con controles (40%).

DISCUSION

En nuestro trabajo de 103 pacientes a quienes se les solicito el estudio para mutaciones genéticas en BRCA1 /2 luego de asesoramiento genético, 101 cumplían con al menos un criterio acorde a las Guías del NCCN 2019 para solicitud (98%). Si bien el número de estudios genéticos y la disponibilidad de acceso a los mismos ha ido cambiando en el transcurso de los años, el cumplir con los criterios de selección luego de asesoría según las Guías de NCCN contribuiría a validar la calidad del proceso, seleccionar y optimizar recursos humanos y económicos ya que no todas las pacientes tienen acceso a realizar dichos estudios y no todas las coberturas médicas cubren el estudio.^{9,23,24}

Si bien Sun y col²⁵ encontraron favorable la relación costo/beneficio en la solicitud de estudios genéticos a todos los pacientes con cáncer de mama sin otro criterio adicional, la decisión de solicitar estudios genéticos debe estar basada en el criterio clínico, los antecedentes del paciente, la motivación personal del paciente y la necesidad médica, para ello el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establece guías a fines de poder determinar a qué pacientes luego de un correcto asesoramiento solicitar estudios genéticos.^{22,24,25}

Existen además modelos estadísticos, como el BOADICEA o el BRCA-PRO, que permiten estimar el riesgo de un paciente de tener una mutación en BRCA 1/ 2 pero ningún único modelo aplica para todos los pacientes y todas las etnias.²⁶⁻²⁸

De las 103 pacientes a quienes se les solicito el estudio, 77 realizaron el estudio (76%). Este porcentaje está en relación a lo reportado por Montoya y col.²⁹ donde el 84% de las pacientes realizaron el estudio solicitado luego de asesoramiento genético y en estos porcentajes intervienen factores personales, económicos y de cobertura médica.^{24, 27,29}

En relación al porcentaje de pacientes con mutaciones en BRCA 1/2 nuestro hallazgo de 19,4 % fue ligeramente superior a lo reportado por Nicastro y col.²³ quienes reportan un 15.09% de mutaciones en BRCA 1/2 al estudiar pacientes con antecedentes personales y/o familiares de alto riesgo para CMOH y se encuentra dentro del rango del 4 al 29% de mutaciones en BRCA1 / 2 reportadas en diferentes trabajos.²⁹⁻³¹ El porcentaje de mutaciones puede aumentar marcadamente si el estudio se realiza en grupo de poblaciones seleccionadas de alto riesgo por ejemplo judía Askenazi. En nuestro estudio solo dos pacientes tenían ascendencia Judía Askenazi (2%) y ninguno de ellos tuvo mutaciones patogénicas en BRCA1/2.^{24,28}

De los 77 estudios genéticos realizados solo se informó 1 variante de significado incierto (VUS) en BRCA 1 (1.29%). La frecuencia de reportes de VUS, a nivel mundial, varía dependiendo de la prevalencia de testeo y los ancestros de la población en estudio. Existen reportes de 5-6% de VUS en individuos con ancestros europeos en USA.^{32,33} Por otro lado, el número de testeos realizados en nuestro estudio podría representar una limitación para analizar la incidencia de VUS en nuestra población.

Acorde a lo reportado en la literatura, en nuestro trabajo el 75% de los CM que se desarrollaron en PMP en BRCA 1 fueron Triple Negativo.^{34,35}

Tung y col³⁵ indican que aproximadamente el 75% de los CM en PMP en BRCA 2 son RE positivos. En relación a lo antes mencionado, en nuestro trabajo el 80% de los CM en PMP en BRCA 2 fueron RE positivos (Luminales).

De las 30 pacientes con cáncer de mama y tumor triple negativo que realizaron el estudio, 4 (13.3%) tuvieron una mutación patogénica en genes BRCA 1/ 2. Este porcentaje es ligeramente inferior al 19.5 % reportado por González y col³⁴ pero está dentro del rango del 10-20% de mutaciones patogénicas en BRCA 1/ 2 en CM TN referido por Tung y col.³⁵

Los avances científicos y tecnológicos en genómica generan cambios en las estrategias a seguir sea en el asesoramiento de familias de alto riesgo para cánceres familiares, para determinar medidas preventivas o incluso reductoras de riesgo de desarrollar cánceres, como también al momento de tomar decisiones terapéuticas en pacientes portadores de mutaciones patogénicas.

En nuestro estudio 7 de 15 PMP (46.66%) eligieron al menos una estrategia quirúrgica de disminución de riesgo.

La SORR constituye una medida para la reducción de riesgo de desarrollo de cáncer de ovario, de trompa de Falopio y de cáncer mama. En nuestro trabajo 6 PMP en BRCA 1/2 realizaron SORR (40%), ligeramente inferior a lo reportado por otros estudios.^{16,17,29,36}

Si bien este porcentaje es menor a lo reportado en la literatura, sigue siendo mayor el porcentaje de pacientes que realizaron SORR en relación a MRR, probablemente debido a la posibilidad de seguimiento estricto que ofrece la mama y la dificultad en detección precoz y peor pronóstico del cáncer de ovario.³⁶

En los PMP en BRCA 1 /2, el cáncer de mama, suele presentarse a edad más precoz que en pacientes no mutados y así lo comprobamos en nuestro estudio donde si bien la cantidad de pacientes es pequeña, el 77,7% de los PMP con cáncer de mama tenían ≤ 40 años.

La MRR ofrece una alternativa de reducción de riesgo a PMP que no han tenido cáncer, como así también la MRR contralateral para aquellas pacientes que han tenido un cáncer de mama y desean disminuir el riesgo de desarrollo de un cáncer de mama contralateral. En nuestro estudio de 15 PMP, 4 (26.6%) realizaron mastectomías bilaterales, de estas 2 MRR bilateral (13.3%), y dos MRR contralateral (13.3%). En mujeres con cáncer de mama que son portadores de una mutación BRCA 1/ 2 y han sido tratadas con mastectomía unilateral, las Guías de Consenso Americanas sugieren que se debiera ofrecer la MRR contralateral como estrategia disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral, si bien no hay evidencia suficiente que mejore la sobrevida global.^{17,35}

En la literatura internacional se describe que el rango de MRR reportado en pacientes portadoras sanas es de alrededor del 20%, si bien puede variar en poblaciones específicas. En nuestra serie si bien la cantidad de pacientes es pequeña, 2 pacientes portadoras sanas (50%), realizó una MRR.³⁷

Ningún paciente opto por la quimioprevención con Tamoxifeno como estrategia de reducción de riesgo, esto también es similar a lo descrito en otros trabajos que reportan porcentaje muy bajo de elección de esta estrategia preventiva, incluso menor al 1%.^{37,38,39}

La identificación en un paciente de una mutación patogénica familiar puede permitir a varios miembros de una familia realizar consultas de asesoramiento genético. En nuestro estudio 8 pacientes sin antecedente personal de cáncer (7.76%) concurrieron a asesoramiento genético con conocimiento de la existencia de una mutación patogénica puntual familiar. En este grupo 4 pacientes (50%) tuvieron resultados positivos para mutaciones patogénicas pudiendo optar por realizar estrategias de reducción de riesgo o seguimiento específico. Por otro lado, 4 pacientes tuvieron resultados negativos para la mutación puntual familiar (50%), siendo verdaderos negativos. Este resultado verdadero negativo tiene implicancias directas en la calidad de vida e impacto en la planificación familiar de estos pacientes, no siendo necesario programas de seguimiento específicos ni cirugías/ estrategias de reducción de riesgo.^{9,12}

En nuestro estudio detectamos una fenocopia, una paciente con cáncer de mama con antecedente familiar de mutación puntual conocida y resultado verdadero negativo. Este resultado de verdadero negativo, tiene implicancia en la descendencia de este paciente al saber que no será necesario el estudio genético y así disminuir la ansiedad que puede generar tener una mutación puntual familiar conocida en la familia.

CONCLUSION

El 98% de los pacientes a quienes se les solicito el estudio cumplían con al menos un Criterio de Estudio Genético BRCA 1 / 2 según las Guías del NCCN 2019. Todas las pacientes recibieron asesoramiento genético previo a la realización y posterior a la recepción de los resultados. Este alto porcentaje de compliance con las recomendaciones afirma el correcto proceso de selección de pacientes para la solicitud de estudios genéticos.

El hallazgo de 19% de mutaciones BRCA 1 / 2 probablemente esté ligado al correcto proceso de selección de pacientes a quienes se les solicita el estudio. Nuestro estudio evidencio en pacientes con mutaciones en BRCA 1 / 2 y cáncer de mama la presencia de cáncer de mama a temprana edad, asociado a antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, y alta frecuencia de tumores triples negativos en pacientes con mutación BRCA 1.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a la Dra. Lina Núñez, del Instituto Nacional del Cáncer, por su aporte y contribución científica en la redacción del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424. ◀
2. NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and ovarian Cancer Syndrome. ◀◀◀
3. Couch F, Nathanson K, Offit K. Two Decades after BCRA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science.* 2014 (343)1466-1469. ◀
4. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU et al. Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA I or BCRA 2 mutations (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012464. ◀◀
5. Nelson H, Pappas M, Cantor A et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BCRA-Related Cancer in Women. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Task Force. *Jama* 2019;322(7):666-685 ◀◀
6. Kuchenbaecker K, Hopper J, Barnes D et al. Risk of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 3317(23):2402-2416. ◀◀
7. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *JBUON* 2018; 23(4): 862.866. ◀
8. Capson E, Maishman T, Tapper W et al. Germline mutation and outcome in young onset of breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 169–80 ◀
9. Robson M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:154-62. ◀◀◀◀
10. Núñez L et. al. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. INC 2013. ISBN 978-987-28811-3-9. <http://bit.ly/1cEXaok>
11. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W et al. Genetic Cancer Risk assessment and Counseling: Recommendations of the Nacional Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2004;13(2):83-114. ◀
12. Guo F, Scholl M, Fuchs E et al. BCRA Testing in Unaffected Young Women in the United States 2006-201 *Cancer* 2019;0:1-7. ◀◀
13. Consenso Nacional Inter-Sociedades en Alto riesgo para Cáncer de Mama. <https://www.samas.org.ar/archivos/consultoriosgo.pdf> ◀
14. Domcheck S, Friebel T, Singer C et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BCRA1 or BCRA 2 Mutation Carriers with Cancer Risk and Mortality. *JAMA.* 2010; 304(9)967-975.
15. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD002748. ◀
16. Finch A, Lubinski, Singer C et al. Impact of Oophorectomy on Cancer incidence and Mortality in women with a BCRA1 or BCRA2 Mutation. *J Clin Oncol* 2013.53.2820 ◀◀
17. Heemskerk-Gerritsen B, Jager A, Koppert L et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BCRA 1 and BCRA 2 mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment.* <http://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2>. ◀◀◀
18. Lima Z, Ghadamzadeh M, Arashloo F et al. Recent Advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *Journal of Hematology & Oncology* (2019) 12:38 ◀
19. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E et al. Use of Pharmacologic Interventions for Breast Cancer Risk Reduction: American Society of clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO.*2013.49.3122. ◀
20. Hoeijmakers J. DNA Damage, Aging and Cancer. *Molecular Origins of Cancer.* *N Engl J Med* 2009; 361:1475-85. ◀
21. Robson M. Do Women Remain at Risk Even if they Do Not Inherit a Familial BCRA1/2 Mutation? *JCO.*2010.34.4440. ◀
22. Weitzel J, Brazer K, Mac Donald D et al. Genetics, Genomics, and Cancer Risk Assessment. State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin* 2011; 00:000-000. ◀◀
23. Nicastro A, Colica MV, Barchuck S et al. Test genéticos BRCA1/2 y otros genes de predisposición al cáncer de mama: análisis retrospectivo de 106 pacientes. *Rev Argentina de Mastología* 2019; 38 (137): 133-159. ◀

24. Grann V, Jacobson J. Clinical Utility and Genetic Testing. American Society of Clinical Oncology 2007. 1092-9118/07/107-122. ◀
25. Sun L, Brentnall A, Patel S et al. A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients with Breast Cancer. *Jama Oncol* DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3323. ◀
26. Bharucha P, Chiu K, Francois F et al, Genetic Testing and Screening Recommendations for patients with Hereditary Breast Cancer. ◀
27. Parmigiani G, Chen S, Iversen E et al. Validity of Models for Predicting BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Ann Intern Med* 2007, 147:441-450. ◀
28. Kurian A. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010, 22:72-78. ◀
29. Montoya D, Morris B, Costantino F. Asesoramiento genético y estrategias de reducción de riesgo: experiencia de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Ovario del Centro Mamario del Hospital Austral. *Rev Argentina de Mastología* 2019; 38 (139): 62-76. ◀◀
30. Kapoor N, Curcio L, Blakemore C et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BCRA 1/ 2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA 1/ 2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-015-4754-2. ◀
31. Yazivi H, Kilic S, Akdeniz D et al. Frequency of Rearrangements versus Small Indels Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Turkish Patients with High Risk Breast and Ovarian Cancer. *Eur J Breast Health* 2018;14: 93-99. ◀
32. Sorscher S, Ramkissoon, Next-Generation Sequencing in Order to Better Characterize a BRCA Variant of Uncertain Significance. *Case Rep Oncol* 2017; 10:634-637. ◀
33. Eccles B, Copson E, Maishman T et al. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. *BMC Cancer* (2015) 15:936. ◀
34. González-Angulo A, Timms K, Liu S et al. Incidence and Outcomes of BCRA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*; 17(5): 1082-9. ◀
35. Tung N, Boughey J, Pierce L et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00298> ◀◀
36. Metcalfe K, Eisen A, Senter L et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 and BRCA2 mutation. *BJC* 2019; 121: 15-21. ◀
37. Padamsee T, Wills CE, Yee L, Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Research* (2017) 19-34. ◀
38. Waters E, Cromin K, Grauband B. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 443-6. ◀
39. Thorat M, Balasubramanian R, Breast Cancer prevention in high risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006> ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Ponzi por su presentación. Quisiera hacer dos consideraciones. En primer lugar mencionó que pudieron realizar el estudio en el 76% de los casos a aquellos que se los solicitaron, también mencionó que en otra casuística nacional fue un poco mayor, de 84%. Cuesta conversar esto, no tendríamos que hacerlo cuando debería hacerse el 100% de los estudios solicitados en otro escenario. Pero en nuestro medio el haber logrado el 76% no me parece una cifra despreciable, al contrario. Sé que haber llegado a ese número, primero habla de no tener un subregistro, de que tengan registro de a quiénes se lo pidieron y quiénes no lo pudieron hacer y segundo sé que haber logrado ese número depende mucho del médico tratante quien es el que empuja para conseguir que se haga este estudio la paciente. Por otro lado como bien mencionó la Dra. es muy importante, dado nuevamente este contexto, solicitarlo a aquellas pacientes que realmente reúnan los criterios clínicos para pedirlo y no a toda paciente que tenga un cáncer de mama. Para como dijo ella poder optimizar recursos humanos y económicos. Así que realmente la felicito una vez más.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo, me gustaron mucho las comparaciones entre tu trabajo y la literatura, eso es bueno porque permite sacar conclusiones. Lo único que me llamó la atención y que te quería preguntar es que las pacientes reciben un asesoramiento previo al hacerse el test y una devolución posterior al resultado. Vos decís que sabiendo el resultado de la mutación el 53% de las pacientes decidieron solo seguimiento y un 46% nada más optó por la cirugía. ¿Cuál es el feedback, cuál es la conversación que mantienen después en la devolución del asesoramiento genético como para que una paciente que quizá se le dice que puede llegar a tener un 80% de probabilidad de tener un cáncer de mama y un 50% de tener un cáncer de ovario, principalmente si es el BRCA2 el que estaba mutado, decide no cumplimentar una cirugía?

Dra. Ponzi: En cuanto a nuestro centro en particular el oncogenetista que hace el asesoramiento emite una recomendación y después el paciente sigue en tratamiento con el mastólogo. Somos varios mastólogos. Esto tiene que ver con una discusión muy personalizada. Hay pacientes que están transitando un cáncer de mama y reciben esta información, entonces quieren curarse de lo que tienen y hasta que toman la decisión de realizar otra cirugía o una cirugía contralateral o del cáncer de ovario, muchas pacientes sabemos también que al realizar una salpingooforectomía reducís el 50% de tener riesgo de cáncer de mama y por otro lado la mastectomía reductora de riesgo no ha logrado aumentar la sobrevida, lo que hace es disminuir el impacto de un segundo tumor primario en la mama contralateral. Entonces creo que hay factores personales individuales de cada paciente, que hay cuestiones de timing, de tiempo, que hay cuestiones también propias inherentes a los mastólogos, en qué medida sugerimos y motivamos a tomar esas estrategias. Yo creo que estos trabajos, y lo digo con toda humildad, particularmente a mí es algo que me encantó y motivó muchísimo porque hay que difundir esta información. Cuanto más conozcamos acerca de esto más podemos ofrecerles a los pacientes en base a la historia clínica, cuando nos cuentan que tienen dos o tres familiares que tienen este antecedente, nosotros somos los que tenemos que proponerles que existe un equipo y un asesoramiento para valorar si corresponde o no hacer el estudio genético y una vez que se tenga el resultado analizar si esta persona tiene que seguir esta estrategia de prevención específica. Creo que, no sé el resto de los mastólogos qué opinan, pero me parece que son esas las variables que van influyendo en un lado o en el otro y el tiempo. Esto que yo recalco, el seguimiento de 4 años o de 9 años. No es lo mismo un paciente que acaba de salir de una cirugía o de una reconstrucción mamaria y vos le decís ahora toca el ovario o a los 35 años que a los 40 o a los 45 o con un

familiar muerto, con cinco familiares muertos en historia personal muy fuerte de una madre o de una tía, todo esto también los guía hacia una estrategia o hacia la otra.

Dr. Uriburu: Precisamente cada vez que más venimos insistiendo y bregando por las unidades de mastología, estamos convencidos que un miembro fundamental de la unidad de mastología es el genetista, tiene que estar en el pasillo, en los consultorios dentro de la misma unidad. Puede ser genetista o mastólogo con dedicación a la genética.

Dr. Acevedo: Es excelente el trabajo, los objetivos son muy claros y también está muy bueno como pudiste ir desglosando los objetivos secundarios que me parecía que eran aún más interesantes. Hay un trabajo que hicieron en el CEMIC y en el Hospital Italiano en conjunto sobre lo que es el costo-beneficio de realizar estudios genómicos en pacientes y dio totalmente favorable a realizarlos. Es interesante ver también que en nuestra población se pudo hacer un trabajo como este y también para demostrar a las obras sociales y prepagas que no lo tienen en lo que es plan médico obligatorio que la verdad que sirve y cambia un montón de parámetros de seguimiento y hasta de tratamientos en nuestras pacientes, que lo explicaste también muy bien, qué pacientes se hace o no una mastectomía es muy personal y específico y depende mucho de la edad y de su situación. También me llamó mucho la atención que hayan tenido tan alto porcentaje de pacientes que hayan podido hacer el estudio, 76% o más es muy bueno. Lo otro que te quería preguntar era ¿Qué cantidad de pacientes realizaron el asesoramiento genético y cuántas de ellas, no sé si tenés ese dato perdón, pero es si verdaderamente el grupo está teniendo una muy buena derivación o qué paciente correctamente ha sido derivada al servicio de asesoramiento para después hacer el estudio posterior? El CEMIC creo que también hizo un estudio sobre eso.

Dra. Ponzi: La mirada era más que nada desde estos pacientes que llegaron a asesoramiento y se le

solicitó. El grupo de oncología que es quien maneja el tema de asesoramiento es un grupo que recibe incluso extra de nuestro circuito, como ustedes, pueden ser centro de derivación. Lo que sí me pareció muy interesante fue que las que llegaban y se les pedía realmente tenían criterio. Como lo dije en el trabajo me parece super acertado para también poder validar que lo que estás pidiendo a las obras sociales tiene un criterio, lo que estás encontrando lo hacés porque estás seleccionando bien las pacientes, esto es un poco lo que vos manifestabas, este costo-beneficio que si bien no le podemos pedir masivamente a todo el mundo que me parece también medio alocado, a lo mejor el día de mañana puede llegar a ser como hacerte un análisis de sangre y ojalá que sea así, también es cierto que no todas las pacientes tienen deseo de enterarse si tienen una mutación, que eso también es respetable. Hay gente que prefiere no saberlo, que le cuesta asumir esa información y que a veces va más motivada cuando vos le decís por la implicancia que pudiera tener en su descendencia que en la propia decisión que pudiera tomar para con ella misma.

Dr. Dávalos Michel: Primero quiero felicitar a la Dra. Ponzi por la claridad de sus explicaciones que nos ha enseñado mucho. Yo hago patología mamaria pero vengo de la ginecología. Es cierto que una mastectomía de reducción de riesgo es una operación agresiva, altera la conformación del cuerpo de la mujer, pero al mismo tiempo en la mama, tenemos muchos más elementos para hacer un diagnóstico más precoz. Tenemos mamografía, la resonancia magnética y la ecografía. Podemos llegar, a veces, temprano. Pero en el ovario solamente tenemos la ecografía y se salvan únicamente las pacientes que desarrollan un cáncer dentro de un quiste. De 10 cánceres de ovario a 8 llegamos tarde. Entonces nosotros decimos que con la mama consensuamos con la paciente pero con el ovario no negociamos. Si la paciente es joven le decimos que después de tener los hijos a los 40-42 años hacemos la ooforectomía. Si la paciente ha termi-

nado su vida de procrear o está en los 45-50 o 60 años, tiene que hacerse la ooforectomía, porque en el 80% encontramos y diagnosticamos el cáncer de ovario en un estadio 3, enfermedad peritoneal que es incurable. Al ovario no lo controlamos porque ni la ecografía ni el CA125 es suficiente. Entonces yo creo que con la mama podemos negociar, con el ovario no negociamos, al ovario lo operamos. Ese es el criterio que tenemos la mayor parte de los que sabemos algo de ginecología en nuestro país.

Dr. Ponzi: Coincido con Ud. Dr. me parece totalmente importante su apreciación, de hecho en nuestro trabajo solamente cerca de un 20% optó por la mastectomía y el 42% por la salpingooforectomía así que predominaba eso y yo en la discusión del trabajo pongo exactamente lo mismo que Ud., que existen más estrategias de seguimiento y de prevención o diagnóstico precoz con la mama y no

tanto con el ovario. También en la presentación pongo que si bien había sido un 42%, 7 pacientes que no habían tomado la decisión aún, de esas pacientes había 2 que eran menores de 35 años, es decir no estarían en el rango, había 3 que estaban entre los 36 y 40 años donde yo no analicé si habían tenido paridad o no cumplida, entonces cuando miro el grupo solamente 2 pacientes que pudieron haber sido operadas tenían más de 40 años. Resultó que no era tan grande el grupo que no había elegido esa estrategia y coincido con Ud. que la gran mayoría de los diagnósticos de cáncer de ovario se diagnostican en estadio 3 y 4 donde ya las medidas que podemos tomar son muy pocas.

Dr. Uriburu: Muchas gracias a las tres presentadoras por sus prolijos y buenos trabajos. Gracias a todos los participantes.

SESIÓN CIENTÍFICA

Caracterización del cáncer de mama en el hombre. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires.

Diego Villalobos*, Héctor Daniel Vuoto*, Juan Alejandro María Isetta*, Lucas Cogorno*, Gabriela Beatriz Candás*, Alejandra Mariel García*, Agustina Gonzalez Zimmermann*, Marcia Sabrina Sigal*, Santiago Acevedo*, Daniela Martinez Denaro*, Agustina Bemí*, Delfina Ocampo*, Juan Luis Uriburu*.

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama en el hombre es una patología poco frecuente, que representa el 1% de todos los tumores malignos masculinos y menos del 1% de todos los carcinomas mamarios, cuyas dos características fundamentales son la aparición tardía y la presentación en estadios avanzados.

Objetivo

Presentar los 38 casos tratados en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires y comparar los hallazgos con publicaciones anteriores.

Material y método

Estudio retrospectivo de pacientes tratados por cáncer de mama en el Servicio desde enero del 1973 a mayo del 2018.

*Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires.

Agradecimiento al Comité Asesor Científico del Hospital Británico de Buenos Aires.

Correo electrónico:
diegovillalobos2017@hotmail.com

Resultados

Edad media $63,9 \pm 12,8$ años. Tamaño tumoral: $1,9 \pm 0,9$ cm. Se realizó Mastectomía radical modificada en 61% de los pacientes. Tipo histológico más frecuente: Ductal Infiltrante en 89,5% de los casos. Hallazgos que concuerdan con publicaciones de otros centros.

Discusión

La presentación ocurre en edades avanzadas. La demora en la consulta y la falta de educación sanitaria condicionan las posibilidades de curación.

Conclusiones

El cáncer de mama masculino se presenta a avanzada edad, con una importante demora en la consulta y en estadios avanzados. En la actualidad su manejo se extrapola de conductas llevadas a cabo en mujeres.

Palabras Clave

mama - hombre - carcinoma

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer in male patients is an uncommon disease, which represents 1% of all male malignancies and less than 1% of all breast carcinomas, whose two fundamental characteristics are evident: the late appearance and the presentation in advanced stages.

Objective

To present the 38 cases treated in the Mastology Service of the British Hospital of Buenos Aires and compare the findings with previous publications.

Material and method

Retrospective study of patients treated for breast cancer in the Service between January 1973 to May 2018.

Results

Average age was $63,9 \pm 12,8$ years. Tumor size: 1.9 ± 0.9 cm. A Modified radical mastectomy was performed in 61% of patients. Most frequent histological type was Infiltrating Ductal Carcinoma in 89,5% of cases. Findings that match publications from other centers.

Discussion

Presentation occurs at advanced ages. The delay in consultation and the lack of health education determine the possibilities of healing.

Conclusions

Male breast cancer occurs at an advanced age, with a significant delay in the consultation. At present, its management is extrapolated from guidelines carried out in women.

Key words

breast-male-carcinoma

INTRODUCCION

El carcinoma de mama en el hombre (CMH), es una patología muy poco frecuente. Representa el 1% de todos los carcinomas mamarios y menos del 1% del total de la patología maligna masculina, y a su vez involucra tan solo al 0,2% de la tasa de mortalidad por cáncer de mama en la Argentina.¹ Al igual que el cáncer de mama en la mujer (CMM), el CMH incrementó su incidencia en los últimos años. Cardoso F y cols. describieron un incremento de la incidencia en un 26% durante los últimos 25 años. Sin embargo, tanto la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como la supervivencia global (SG) han evi-

denciado una importante mejoría.² En publicaciones anteriores se han destacado dos características primordiales: la aparición tardía, una década posterior al femenino, y la demora en la consulta con presentación en estadios más avanzados.³

Entre sus factores de riesgo se incluyen la obesidad, los adenomas hipofisarios, la cirrosis, el uso desmedido de drogas hepatotóxicas y de antagonistas de la testosterona, la exposición prolongada a radiaciones ionizantes sobre el tórax y a estrógenos exógenos (pacientes transgénero), el tabaquismo, el alcohol y los antecedentes familiares de cáncer de mama y/u ovario (15-20% de pacientes con diagnóstico de CMH).⁴⁻⁷

Se ha reportado la asociación entre la presencia de mutaciones en los genes BRCA 2 y el riesgo de presentar cáncer, aunque la posibilidad es menor cuando se lo compara con el de la mujer (5 a 10% vs 60 a 80%) y en menor medida del BRCA-1 con un 1-5% vs 60-80% respectivamente. Estudios poblacionales han identificado, en CMH, mutaciones BRCA-1 < 4% y de BRCA-2 entre 4 y 16%.⁸⁻¹¹

Recientemente, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology-ASCO) recomendó el asesoramiento genético oncológico y testeo en el caso de CMH.^{9,12} Otros genes reconocidos en su incidencia son PTEN, PALB2, P53 y CHEK-2.¹¹

Numerosas publicaciones han evaluado el pronóstico en CMH, coincidiendo que la supervivencia es menor cuando se lo compara con el sexo opuesto.²⁻³

OBJETIVO

Los objetivos del presente trabajo son describir: frecuencia, demora en la consulta, características clínico-patológicas, tratamiento y evolución de los pacientes de sexo masculino con cáncer de mama operados en el Hospital Británico de Buenos Aires.

MATERIAL Y METODO

Diseño: Estudio retrospectivo aprobado por el Comité de Revisión Institucional y Dirección Médica del Hospital Británico de Buenos Aires (Protocolo # 984).

Se recolectó de manera sistemática la información de todos los pacientes de sexo masculino operados por cáncer de mama entre enero de 1973 y mayo de 2018.

VARIABLES REGISTRADAS: edad, antecedentes personales y familiares, test genético, forma de presentación, demora en la primera consulta, estudios complementarios, estadios, tipo de cirugía, diagnóstico histológico, compromiso axilar, receptores de estrógeno, progesterona, Ki-67 y Her 2 neu, tratamientos adyuvantes, recidiva local, metástasis a distancia. Para la estadificación se utilizó la clasificación TNM de la AJCC/UICC 8° edición.¹³

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los resultados se presentaron como porcentaje de variables categóricas o como media y error estándar para variables numéricas. Se utilizaron pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis junto con la prueba de comparación múltiple de Dunn para comparar los resultados de tres o más grupos. El análisis estadístico se realizó con el software Prism 7.01 (GraphPad, La Jolla, CA) y R-Studio 3.6.0.

RESULTADOS

Tabla 1. Características clínico-patológicas.

TABLA 1 A	n	%
Características clínico-patológicas		
n	38	
Edad (media/ DS)	38	63,9 ± 12,8
Antecedentes familiares	11	28,9
Antecedentes personales	3	7,9
Test Genéticos		
Test genéticos realizados	2	5,2
Formas de presentación		
Masa retroareolar	33	87
Nódulo y Eritema	2	5,2
Derrame por pezón	1	2,6
Nódulo ulcerado	1	2,6
Nódulo y Retracción del pezón	1	2,6
Tiempo medio de seguimiento en años (media y DS)	38	2,8 ± 3,3
Meses de demora en la consulta (media y DS)	22	27,9
Meses de demora en la consulta (período 1973-1999)	16	31,6
Meses de demora en la consulta (período 2000-2018)	6	2,5

Durante el periodo de enero del 1973 y mayo del 2018 se operaron en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires 5991 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, de los cuales sólo el 0,64 % (n: 38) fueron hombres, cuya edad promedio fue de 63,9 ± 12,8 años (rango de 37 a 87 años). Se incluyeron para el análisis global de este estudio los 38 pacientes mencionados (Tablas 1A y 1B). Sin embargo, debido a que no se contó con la totalidad de los datos, 4 pacientes fueron excluidos del análisis quirúrgico pero incluidos en el resto del estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 2,8 ± 3,3 años con un intervalo de 1 mes a 14 años.

Hallazgos imagenológicos		
Nódulo irregular	22	73,4
Nódulo regular	3	10
Nódulo irregular con microcalcificaciones	3	10
Edema cutáneo	1	3,3
Microcalcificaciones	1	3,3
Tamaño tumoral (media y DS)		1.9 ± 0.9
Estadios postoperatorios#		
Estadio I	13	40
Estadio IIA	5	15
Estadio IIB	5	15
Estadio IIIA	2	6
Estadio IIIB	4	12
Estadio IIIC	2	6
Estadio IV	2	6

TABLA 1 B	n	%
Cirugía realizada*		
MRM	21	61
MRC (de Halsted)	1	3
Mastectomía + BGC	3	8
Mastectomía + BGC (+) + VAC	3	8
MS BILATERAL + BGC BILATERAL	1	3
MS	3	8
CC + BGC	1	3
CC + VAC	1	3
CC ‡	1	3
Evaluación Axilar (BCG y/o VAC)		
Axila positiva	13	43,3
Axila negativa	17	56,7
Histología		
Ductal infiltrante	34	89,5
Mucinoso	1	2,6
Micropapilar	1	2,6
Papilar	2	5,3
Inmunohistoquímica		
RH positivos**	15	79
RH negativos**	4	21
HER 2 NEU positivos***	0	0
HER 2 NEU negativos***	11	100
KI 67 alto (≥ 14)****	5	71,4
KI 67 bajo (≤ 14)****	2	28,6

El promedio de demora en la consulta fue de 27,9 meses (rango de 1 a 192 meses). En 16 casos no se contó con este dato. Se pudo observar además que aquellos pacientes que concurren a la consulta médica durante el período comprendido entre el año 1973 y el año 1999 inclusive, la demora promedio fue de 31,6 meses. Por otro lado, aquellos pacientes que lo hicieron luego de este periodo, el retraso fue de 2,5 meses. Los que concurrían con mayor demora presentaban estadios más avanzados (EIV: 97,5 meses ± 133,3 vs EI: 1,5 meses ± 0,5) (Figura 1). Más aún, a lo largo de las décadas, se evidenció como disminuyó el tiempo de demora entre el primer signo o síntoma y la primera consulta médica (Figura 2).

La forma de presentación más frecuente fue la masa retroareolar palpable (87%); otros síntomas fueron: nódulo asociado a eritema (5,2%), derrame sanguinolento por pezón (2,6%), nódulo ulcerado (2,6%) y nódulo asociado a retracción del pezón (2,6%). El tamaño tumoral promedio fue de 1,9 ± 0,9 cm con rango de 0,5 a 4 cm.

Se realizó mamografía en 29 pacientes y ecografía en 10 de ellos asociada a la primera. Mamográficamente se identificaron los siguientes hallazgos: 73,4% nódulos irregulares, 10% nódulos regulares, 10% nódulo irregular asociado a microcalcificaciones, 3,3% edema cutáneo y 3,3% microcalcificaciones (en contexto de carcinoma de mama bilateral) (Figura 3). Todos los hallazgos ecográficos se describieron como nódulos irregulares (márgenes espiculados y bordes indefinidos).

Tratamiento adyuvante		
Hormonoterapia	18	47,3
Poliqumioterapia	8	21
Radioterapia	13	34,2
Tratamiento conservador	2	5,2
Lecho de mastectomía	3	7,9
Lecho de mastectomía y áreas ganglionares	8	21,1
Recidivas y Metástasis a distancia		
Recidivas locales	2	5
Metástasis a distancia	11	28,9
Óseas	5	45,4
Pulmón	1	9,1
Óseas y Pulmonares	3	27,3
Cerebrales y Pulmonares	1	9,1
Dérmicas y Pulmonares	1	9,1

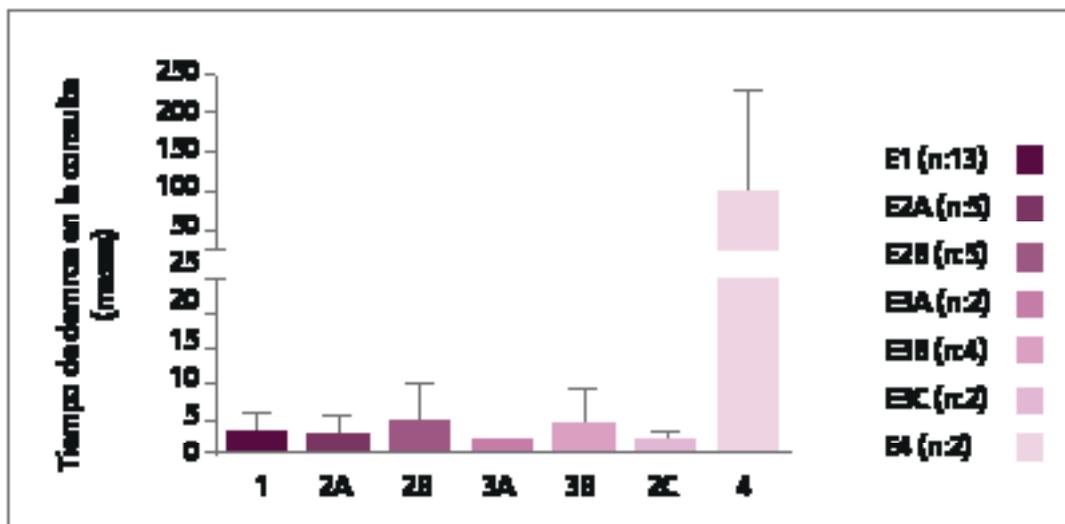
DS: desvío estándar; MRM: mastectomía radical modificada; MRC: mastectomía radical clásica de Halsted; MS: mastectomía simple; BGC: biopsia de ganglio centinela; CC: cuadrantectomía, VAC: vaciamiento axilar, RH: receptores hormonales, #: n: 33; † caso contralateral a una MRM; *: n: 34; **: n: 19 pacientes con evaluación hormonal; ***: n: 11 pacientes con evaluación para Her 2 neu; ****: Porcentaje obtenido en 7 pacientes que realizaron evaluación del Ki-67.

Presentaron antecedentes personales de enfermedad oncológica 3 pacientes (7,9%) correspondiendo a un carcinoma de colon, recto y otro de próstata. Por otro lado, presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama de 1° y 2° grado un total de 11 pacientes (28,9%). De éstos, 2 pacientes (5,2%) fueron testeados sin presentar mutación patogénica en los genes BRCA.

Los tratamientos quirúrgicos realizados fueron: mastectomía radical modificada (MRM) en 21 pacientes (61%), habiendo recibido uno de ellos una cuadrantectomía contralateral por carcinoma mamario (3%), mastectomía radical clásica de Halsted (MRC) en 1 paciente (3%), mastectomía y biopsia de ganglio centinela (BGC) positiva con posterior vaciamiento axilar (VAC) en 3 pacientes (8%), mas-

tectomía y BGC en 3 pacientes (8%), mastectomía simple (MS) en 3 pacientes (8%) y mastectomía bilateral con BGC bilateral en un caso (3%). Se realizó además cuadrantectomía de mama en 2 pacientes: un caso con VAC de inicio (3%) y otro con BGC (3%) (Figura 4). En 30 (88,2%) pacientes se realizó algún tipo de intervención quirúrgica en axila (VAC y/o BGC). No se encontraron metástasis en el 56,7% de los casos (n=17), y fue positiva en 43,3% (n=13).

Figura 1. Tiempo de demora en la consulta, agrupados según estadio.



CX: Cirugía, E: Estadio

Figura 2. Tiempo de demora entre la percepción de los síntomas y la consulta agrupados según periodos (1973 a 1999) y (2000 a 2018.)

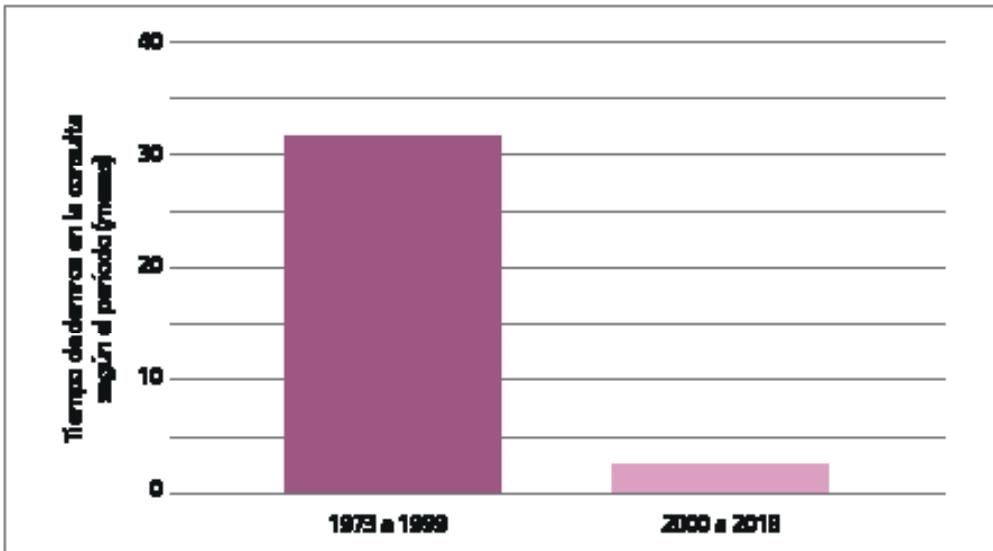
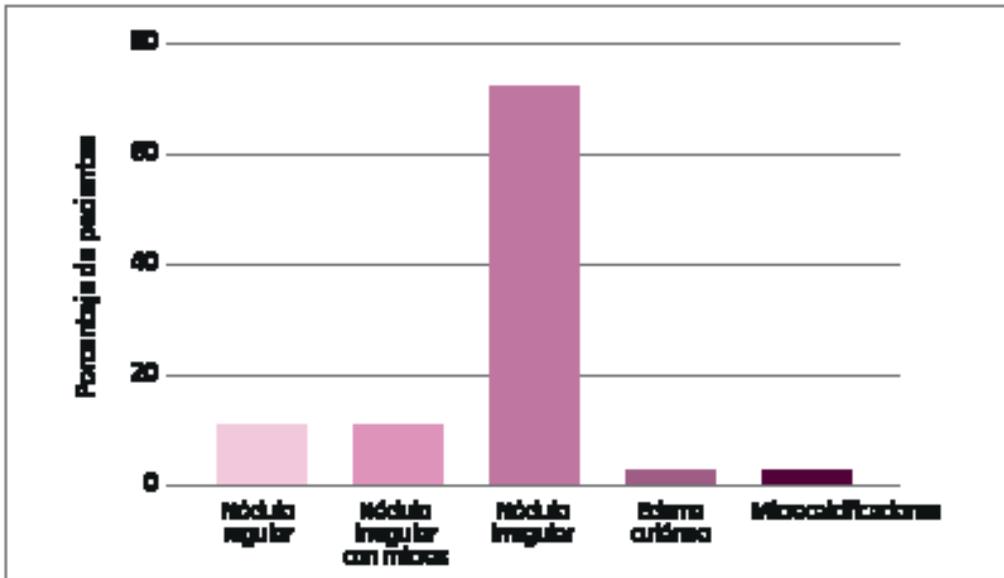
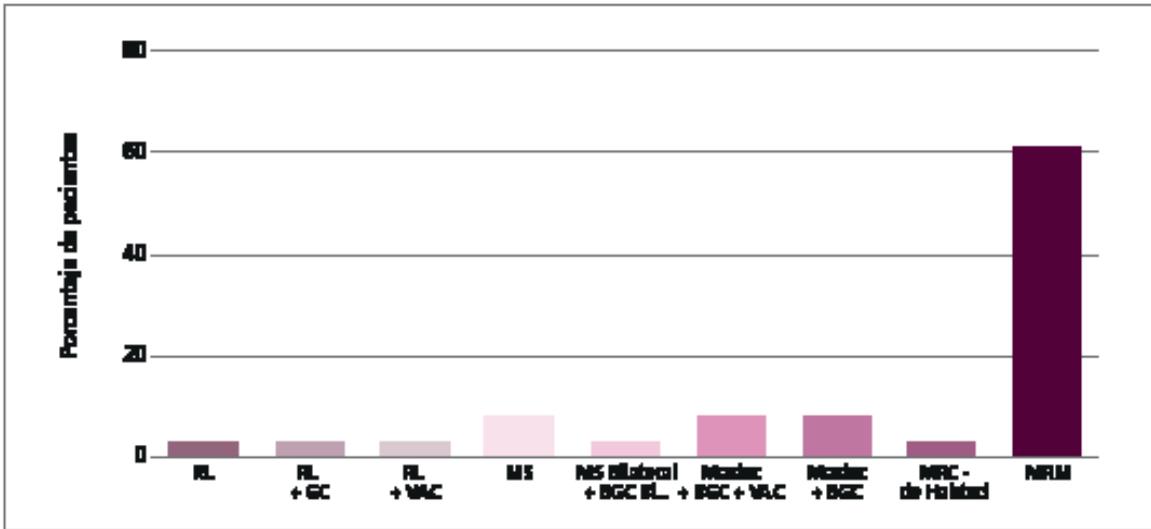


Figura 3. Hallazgos mamográficos. (n: 30)



Micros: microcalcificaciones

Figura 4. Tipos de Procedimientos quirúrgicos realizados (incluye datos de 34 pacientes en total).

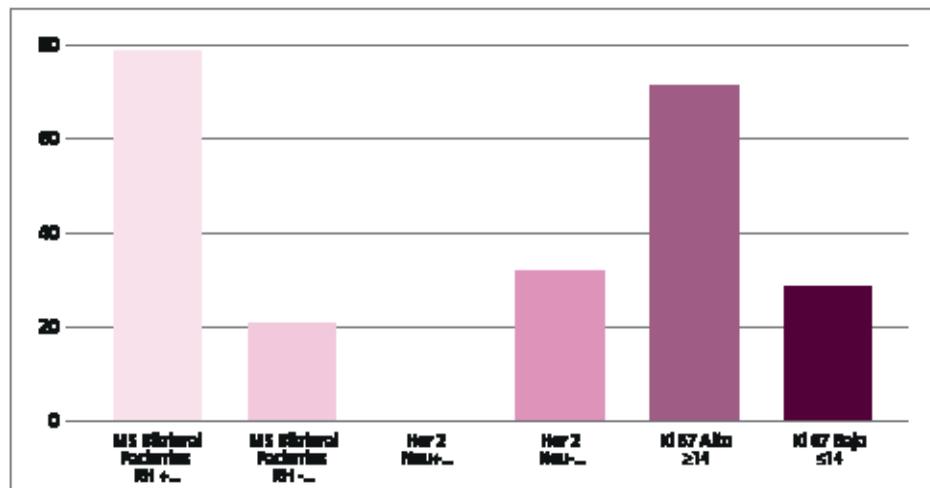


RL: Resección local, VAC: Vaciamiento axilar, MS: Mastectomía simple, GC: Ganglio Centinela, Mastect: Mastectomía, MRC: Mastectomía Radical Clásica de Hasted, MRM: Mastectomía Radical Modificada

El tipo histológico fue: Ductal infiltrante (NOS) en 34 pacientes (89,5%). Dos pacientes presentaron carcinomas mamarios contralaterales asociados (carcinoma tubular y carcinoma ductal in situ). Además se identificaron: un carcinoma mucinoso (2,6%), un carcinoma micropapilar (2,6%) y dos carcinomas papilares (5,3%).

Se evaluó la presencia de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) en 19 pacientes entre las décadas del 2000 y 2018, siendo éstos positivos en el 79% (n=15) de los casos y negativos en el 21% (n=4).

Figura 5. Porcentaje de la expresión de receptores hormonales, Her 2 Neu y Ki-67 que presentó el total de la serie de pacientes evaluados entre el año 2000 y el 2018.



** : Pacientes con evaluación hormonal; *** : Pacientes con evaluación para Her 2 neu; **** : Porcentaje obtenido en 7 pacientes que realizaron evaluación del Ki-67. RH: Receptores Hormonales

En el periodo comprendido entre 1973 a 1999, no se cuenta con datos de evaluaciones de receptores hormonales en los 19 pacientes restantes. En 11 pacientes (28,9%) se realizó la determinación del Her 2 neu siendo en todos los casos negativos (Figura 5).

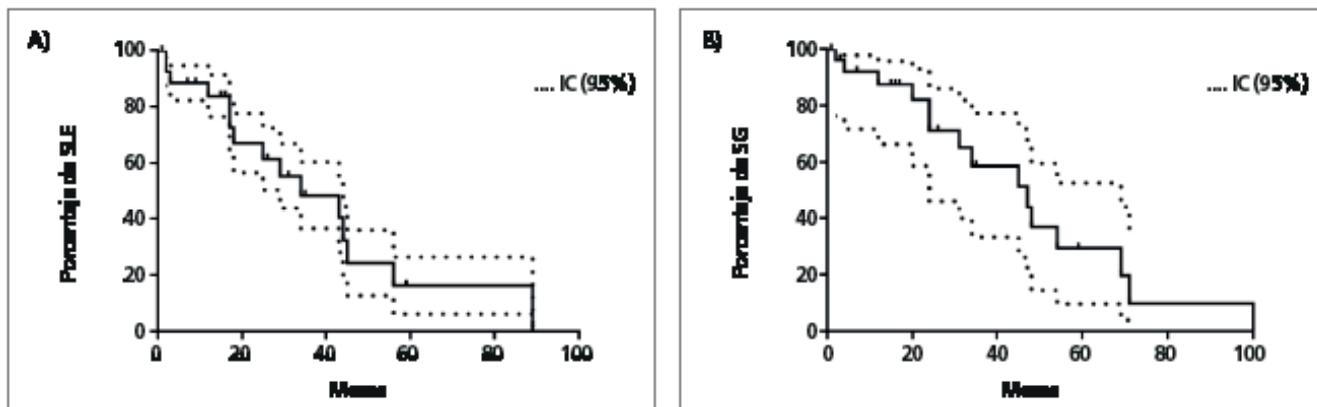
Se realizó tratamiento radiante en 13 pacientes (34,2%), de los cuáles 2 (5,2%) recibieron radioterapia en tratamiento conservador, 3 (7,9%) sobre el lecho de mastectomía, y 8 pacientes (21,1%) sobre el lecho de mastectomía y áreas ganglionares.

Se indicó hormonoterapia con Tamoxifeno a 15 pacientes (39,4%) con receptores hormonales positivos y a 3 pacientes (7,9%), quienes no cuentan con datos de evaluación hormonal, comprendidos en el período 1983 a 1999. Se indicó quimioterapia adyuvante a 8 pacientes (21%), los esquemas fueron indicados según las recomendaciones existentes de acuerdo a cada período (Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoruracilo x 6 ciclos, 5-Fluoruracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida x 6 ciclos, Adriamicina y Ciclofosfamida x 4 ciclos y Taxanos x 12 ciclos).

Progresaron con metástasis 11 pacientes (28,9%), con un promedio de aparición de 35,1 meses (rangos de 1 a 89 meses). El sitio más frecuente de metástasis fue en hueso 45,4% (n=5), seguido por pulmón 9,1% (n=1). En el resto (45,5%, n=5) se presentaron asociaciones (hueso + pulmón, cerebro + pulmón y piel + pulmón). Dos pacientes (5,3%) requirieron tumorectomías con los ange de piel por recidiva local sobre el lecho cicatrizal, luego de haber recibido como tratamiento MRM. Uno de ellos a los 3 meses de su tratamiento y el otro diez años después.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron evaluadas mediante las curvas de Kaplan Meyer. El tiempo medio de SLE fue de 34.0 ± 12.0 meses (Figura 6A) y la SG fue de 47 ± 12.5 meses (Figura 6B).

Figura 6: Curvas de Kaplan Meyer A) Supervivencia libre de enfermedad y B) Supervivencia global.



SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad, SG: Supervivencia Global

DISCUSION

La edad de aparición del CMH es 5 a 10 años después que el CMM. De acuerdo a la bibliografía la edad promedio de aparición es a los 63 años.²⁻³ Coincidiendo con el promedio de edad de nuestros pacientes que fue de 63,9 años.

La demora en la consulta ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Como refirió Fentiman y cols.¹⁴ en 1955 la demora en consultar era de 21 meses, y más recientemente Cardoso y cols en 2017, reportaron una demora en la consulta entre 6 y 10 meses.² En nuestro trabajo se evidenció una demora promedio de 27,1 meses en todo el período estudiado (1973 a 2018). Con el correr de las décadas observamos que el tiempo promedio a la consulta se fue acortando. Antes del año 2000 fue de 31,6 meses y luego fue de 2,5 meses.

Según lo reportado en los trabajos del Dr. Ipiña¹⁵ en 2006 y de la Dra. Améstica y cols¹⁶ en 2012, los tamaños tumorales promedio fueron de 3,7 y 3,8 cm respectivamente. Por otro lado, Korde y cols⁵ en 2010, y posteriormente Serdy y cols¹⁷ en 2017, informaron un tamaño tumoral promedio de 2,4 y 2,3 cm respectivamente. En nuestro estudio el tamaño tumoral promedio fue de 1,9 cm. La demora en la consulta impactó en el estadio al momento del diagnóstico.

La masa retroareolar palpable fue la característica clínica más relevante en la literatura¹¹ al igual que en nuestro trabajo (87%).

Diversas publicaciones describen radiológicamente el CMH como asimetría focal o nódulo irregular, con o sin microcalcificaciones, mayormente retroareolar. Ecográficamente, la imagen más habitual es el nódulo irregular con microlobulaciones.¹⁸ Coincidiendo, en nuestro estudio, la imagen mamográfica y ecográfica más frecuente fue el nódulo irregular en el 73% y 100% respectivamente.

Leone y cols demostraron, mediante un análisis del SEER en 2017, que solo el 18% de los pacientes con tumores menores a 2 cm realizó cirugía conservadora. Estos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global frente a la MRM.¹⁹ Cardoso y cols, en su estudio retrospectivo multicéntrico, International Male Breast Cancer Program (IMBCP), mostraron que del 48,5% de los pacientes que tenían tumores menores a 2 cm, el 45% recibió cirugía conservadora.² En nuestra serie el 91% de los pacientes recibió como tratamiento la mastectomía y el 88% algún tipo de intervención quirúrgica en la axila (VAC o BGC), siendo positiva en el 43% de los casos.

Según lo descrito en el IMBCP por Cardoso y cols² en 2017, y por Vuoto y cols³ en 2008, el tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI). Del mismo modo, nosotros constatamos que el 89,5% de los casos diagnosticados fueron CDI. Gucalp y cols²⁰ evidenciaron que el carcinoma ductal in situ representó el 10% de los carcinomas evaluados, en nuestra serie representó solo el 2,6%.

En el IMBCP se observó que el 99% de las muestras fueron receptores estrógeno positivo, 82% progesterona positivos y solo el 9% Her 2 neu positivo.² Por otra parte, se han llevado a cabo múltiples estudios con el fin de identificar diferencias biológicas tumorales en ambos sexos. Primero, el CMH fue con mayor frecuencia hormonodependiente comparado con el CMM (91% vs 76% de receptores de estrógeno y 81% vs 67% de receptores de progesterona respectivamente). A su vez, fue menos frecuente la presencia del Her 2 neu.¹⁹⁻²² De manera similar, en nuestra serie los receptores hormonales fueron positivos en un 79%. La determinación del Her 2 neu fue negativa en todos los casos evaluados.

Según refieren las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²³ y de ASCO del año 2020^{12,24}, el tratamiento radiante sigue las conductas indicadas en el CMM. Un análisis del SEER, llevado a cabo por Leone y cols en 2012, indicó que sólo el 42,3% de los hombres en estadio I recibió radioterapia luego de la cirugía conservadora.¹⁹ En otra publicación se señaló que no fue indicada en el 30% de los pacientes mastectomizados con compromiso axilar.² En nuestro servicio, la radioterapia en Tratamiento Conservador se llevó a cabo en 2 pacientes (5,2%), sobre el lecho de mastectomía en 3 pacientes (7,9%), y sobre el lecho de mastectomía y áreas ganglionares en 8 pacientes (21,1%).

A pesar de que no hay evidencia suficiente sobre el rol de la quimioterapia en el CMH, el Panel de Expertos de ASCO¹², ha recomendado seguir las mismas indicaciones establecidas para el CMM.²⁵ Previamente, Walshe y cols observaron en 1988 una supervivencia del 80% a los 5 años, del 65% a los 10 años y del 42% a los 20 años en pacientes que recibieron la combinación de Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoruracilo en estadio II con compromiso axilar.²⁶ De manera similar, los esquemas utilizados en esta serie de pacientes fueron Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoruracilo x 6 ciclos, 5-Fluoruracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida x 6 ciclos, Adriamicina y Ciclofosfamida x 4 ciclos y Taxanos x 12 ciclos.

Debido a que la gran mayoría de los tumores son hormonodependientes, el tratamiento endócrino standard es el Tamoxifeno por 5 años. En aquellos pacientes en los que éste se encuentra contraindicado, se puede indicar un Inhibidor de la Aromatasa (IAs) junto a un análogo de GnRH.²² Sin embargo, se ha asociado al IAs con un riesgo de mortalidad 1,5 veces mayor en comparación al Tamoxifeno.²⁷⁻²⁸ En nuestra serie, todos los pacientes fueron tratados mediante hormonoterapia con Tamoxifeno. Ningún paciente requirió el uso de IAs.

En lo que respecta al tiempo de aparición de la enfermedad metastásica, en nuestros pacientes fue de 35,1 meses. El tiempo medio de SLE fue de 34.0 ± 12.0 meses y la SG fue de 47 ± 12.5 meses. Dichos resultados son similares a lo descripto por Di Lauro y cols en 2013 quienes constataron un tiempo medio de SLE y SG de 12,5 meses y 35,8 meses respectivamente.²⁹

CONCLUSION

El CMH es una patología extremadamente poco frecuente, representando sólo el 0,64% del total de los carcinomas mamarios evaluados.

La forma de presentación habitual fue la masa retroareolar palpable.

El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con receptor de estrógeno positivo y axila positiva.

El tratamiento quirúrgico más utilizado fue la mastectomía radical modificada.

Todos los pacientes que recibieron hormonoterapia fueron tratados con Tamoxifeno.

Dada la baja prevalencia de la enfermedad, reportar esta casuística, podría contribuir a aportar evidencia para el manejo de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Desarrollo de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer. 2011-2015. www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-delcancer/estadisticas/mortalidad. (Consultado el 15/07/18). ◀
2. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018; 29(2): 405-417. ◀◀◀
3. Vuoto H, Garcia A, Bernabó O. et al. Carcinoma mamario masculino. *Rev Arg de Cirugía*. 2008; 94(5-6): 221-227. ◀◀◀
4. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk Factors for male breast cancer-a case control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001; 40(4): 467-471. ◀
5. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114-2122. ◀◀
6. McLean L, Vuoto H, Santillan F, Bernabó O. Cáncer de mama en el hombre. *Rev Arg de Cirugía* 1989; 57 (1-2) 56: 61. ◀
7. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(5):e997-e1002. ◀
8. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 313-319. ◀
9. Ottini L, Masala G, D'Amico C et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res*. 2003; 63: 342-347. ◀
10. Basham VM, Lipscomb JM, Ward JM et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002; 4: R2. ◀
11. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Review Article. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2311-2320. ◀◀
12. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guidelines. *J Clin Oncol*. 2020; 38(16): 1849-63. ◀
13. American College of Surgeons. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, Eighth Edition; 2017 ◀
14. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 24: 595-604. ◀
15. Ipiña JM. Cáncer de mama en el hombre. Experiencia en el Instituto Oncológico Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2006; 25 (86): 10-17. ◀
16. Améstica MG, Bustos JA, Retamozo J et al. Cáncer De Mama En El Hombre. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (112): 231-241. ◀
17. Serdy KM, Leone JP, Dabbs D, Bhargava R. Male Breast Cancer: A Single-Institution Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. *Am J Clin Pathol*. 2017;147(1):110-119. ◀
18. Kim SH, Kim, YS. Ultrasonographic and Mammographic Findings of Male Disease. *J Ultrasound Med*. 2018; 38 (1): 243-252. ◀
19. Leone JP, Leone J, Zwenger AO, Iturbe J, Leone BA, Vallejo CT. Locoregional treatment and overall survival of men with T1a, b, c N0M0 breast cancer, A population based study. *Eur J Cancer*. 2017; 71:7-14. ◀◀
20. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR et al. Male Breast Cancer: a disease distinct from female cancer. *Breast Cancer Res*. 2019; 173 (1): 37-48. ◀
21. Johansson I, Nilsson C, Berglund P et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res*. 2012; 14(1):R31. ◀
22. Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer- lost in translation?. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 53:526-535. ◀
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Special Considerations on Breast Cancer in Male (consultado 26/11/18)
24. Bateni BB, Davidson AJ, Arora M et al. Is Breast-Conserving Therapy Appropriate for Male Breast Cancer Patients? A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2144-2153. ◀
25. Abrams MJ, Koffer PP, Wzer DE, Hepel JT. Postmastectomy radiation therapy is associated with improved survival in node-positive male breast cancer: a population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98: 384-391. ◀
26. Walshe JM, Berman AW, Vatas U et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20 year follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 103: 177-183. ◀

27. Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Ann Oncol.* 2012; 23(6):1471-4 ◀
28. Eggemann H, Altmann U, Costa SD et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(2):337-341. ◀
29. Luigi Di Lauro, Patrizia Vici, Pietro Del Medico et al. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 141:119–123. ◀

DEBATE

Dr. Cassab: Muchas gracias Dr. Villalobos por su trabajo. Me gustó, tiene un diagrama muy bueno. Estuvo muy prolija la presentación. Quería remarcar que vi que tenían bastantes estadios iniciales con respecto a la literatura. Seguramente debe ser por la población que manejan ustedes en su hospital. De todas maneras observo que hay un 90%-91% de mastectomías versus tratamiento conservador. ¿Esto, por qué es? ¿Es así porque uno en el hombre no lo contempla, no lo ofrece? ¿A qué lo atribuye?

Dr. Villalobos: Lo atribuyo en parte a que la mayoría de los pacientes no tienen mucha "compliance" en lo que respecta a los tratamientos adyuvantes. Como la cirugía es menor a la de la mujer, prefieren realizar directamente la mastectomía, a hacer directamente hacer la radioterapia posterior. También creo que hay mayor número de mastectomías por decisión del paciente.

Dr. Cassab: ¿Cómo manejaron la progresión ósea, que uno generalmente tiende a hacer tratamientos hormonales? Todos los pacientes estuvieron tratados con tamoxifeno. ¿Cómo la manejaron?

Dr. Villalobos: No fue uno de los objetivos a evaluar ese tipo de tratamiento, pero según el análisis de esos pacientes, fueron manejados con poliquimioterapia y tamoxifeno.

Dr. Cassab: Eso solo lo digo porque en un momento mencionaste la cantidad de metástasis óseas y quizás en ese tipo de pacientes uno elige una segunda línea de tratamiento hormonal, generalmente con análogos y con inhibidores de aromata-sa como mencionaste en la literatura.

Dr. Fuleston: ¿Tuvieron algún tipo de carcinoma seguido de una ginecomastia previa?

Dr. Villalobos: No se encontró ningún caso asociado a ginecomastia.

Dr. Uriburu: Mis felicitaciones también al Dr. Villalobos por su trabajo y presentación. No voy a hacer ninguna consideración o pregunta, pero de paso, ya que el Dr. Cassab lo dijo recién, que le llama la atención los pocos casos de tratamiento conservador, mi óptica es distinta. A mí me llamó la atención por qué se hicieron esos tratamientos conservadores, cuando los tumores en general son retroareolares y además conllevan una radioterapia posterior. Nosotros pensamos que el tratamiento indicado inicial es la mastectomía y no el tratamiento conservador, estaría para continuar el debate.

Felicitaciones nuevamente Dr., sabemos que no es fácil reunir una casuística de 38 casos en esta patología.

Muchas gracias a todos los participantes, tanto a los presentadores como a los que se unieron a la discusión hoy y durante todo el año.

Hemos llegado al final de un año muy difícil y cansador así que no queda más que desearles Felices Fiestas a todos junto con sus familias y Dios quiera que podamos tener vacaciones y merecido descanso después de un año tan intenso como este. Espero que nos encontremos el año próximo, gracias a todos.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

- **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

- **Monografías.**

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

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

- **Cartas de lectores.**

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

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

GENERALIDADES

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

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

En todos los casos, se deberá adjuntar los nombres de dos autores y su correspondiente correo electrónico (e-mail) para la remisión de las 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.