

149

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 41
Número 149
Marzo 2022



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 SUPLENTE

1° Dr. Claudio Levit

2° Dr. Roberto Billinghurst

3° Dra. Sabrina Barchuk

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Eduardo González

Dr. Federico A. Coló

Dr. Roberto J. Elizalde

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Héctor D. Vuoto

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTORA

Dra. Gabriela Candás

DIRECTORA EDITORIAL

Dra. Gabriela Candás

SUBDIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Alejandra García

EDITORES ASISTENTES

Dra. María Eugenia Azar

Dra. Sabrina Barchuk

Dr. Eduardo Beccar Varela

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dr. Luciano Cassab

Dra. María Victoria Costanzo

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dr. Carlos Molina

Dra. Romina Moreau

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan F. París

Dra. Karina Pesce

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Verónica Sanhotena

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** Linfocitos infiltrantes del tumor. Ayer, hoy y ¿mañana?
Alejandra Maciel

CASO CLÍNICO

- 15** Plasmocitoma mamario.
Sonia Ochoa De Eribe Santos, Elsa Camuera Gonzalez, Amaia Garcia-Lallana Valbuena

TRABAJO ORIGINAL

- 21** Manejo quirúrgico de la axila postneoadyuvancia: experiencia de la Unidad de Mastología del Instituto Ginecomamario de Mendoza.
M. Sara Echegaray, Javier I.J. Orozco, Paula Valdemoros, Francisco E. Gago

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

- 35** Pacientes octogenarias y cáncer de mama. Experiencia en clínica breast y Hospital Italiano de La Plata.
Micaela Abrego; Milagros Cerdá, Ezequiel Pérez; Valeria Mendez, Melisa Vivacqua, Micaela Chiaramondia, Valeria Moliner, Aldo Creton, Diego Valenzuela, Francisco Terrier, Luis A. Barbera.

- 55** Linfocitos estromales intratumorales (TILs) como factor pronóstico y predictivo en Tumores Triple Negativos y Her2 +.
Melisa Calvo, Carlos Molina, José Retamozo, Guillermina Améstica, Ángela Avegno, Linda Collell, Jorge Bustos, Nicolás Marcaida, Liliana Gagliardi, Oscar Daniel Duarte, Aldo Perfetti, Sebastián Marciano
- 73** Los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) como factor predictivo de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.
María Carolina Feldman, Martina Nesprias, Paula Micone, María Belen Castro Fuentes, Solana Ceretti, Julietta Serra, María Inés Bianconi, Claudio Storino
- 95** Evaluación Clínico-epidemiológica de mujeres jóvenes con cáncer de mama en sector público de la provincia de Neuquén.
Romina N. Nicoletti, Luciana M. Rach, Susana Morales
- 109** Recaída local post carcinoma ductal in situ: Experiencia en 19 años de la Unidad de Mastología CEMIC.
María Azul Perazzolo, Karen Elizabeth Tapper, Natalia Paula Zeff, Fernando Pablo Paesani, Eduardo Abalo, Gabriel Alfredo Crimi, Francisco von Stecher

MONOGRAFÍA

- 126** Clasificación molecular en cáncer de mama. XLVII Escuela Argentina de Mastología.
María Josefina Yacobucci
- 155** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

- 7** Tumor Infiltrating Lymphocytes” - TILs
Alejandra Maciel

CASE REPORT

- 15** Plasmacytoma of the breast.
Sonia Ochoa De Eribe Santos, Elsa Camuera Gonzalez, Amaia Garcia-Lallana Valbuena

ORIGINAL ARTICLE

- 21** Surgical Management of the Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy.
M. Sara Echegaray, Javier I.J. Orozco, Paula Valdemoros, Francisco E. Gago

SCIENTIFIC SESSIONS

ORIGINAL ARTICLES

- 35** Octogenarian patients and Breast cancer.
Micaela Abrego; Milagros Cerdá, Ezequiel Pérez; Valeria Mendez, Melisa Vivacqua, Micaela Chiaramondia, Valeria Moliner, Aldo Creton, Diego Valenzuela, Francisco Terrier, Luis A. Barbera.

- 55** Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) as a prognostic and predictive factor in Triple Negative and Her2+ tumors.
Melisa Calvo, Carlos Molina, José Retamozo, Guillermina Améstica, Ángela Avegno, Linda Collell, Jorge Bustos, Nicolás Marcaida, Liliana Gagliardi, Oscar Daniel Duarte, Aldo Perfetti, Sebastián Marciano
- 73** Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in Breast Cancer.
María Carolina Feldman, Martina Nesprias, Paula Micone, María Belen Castro Fuentes, Solana Ceretti, Julietta Serra, María Inés Bianconi, Claudio Storino
- 95** Clinic-epidemiologic evaluation for young women with breast cancer in the public health sector in Neuquen province.
Romina N. Nicoletti, Luciana M. Rach, Susana Morales
- 109** Local recurrences after Ductal Carcinoma in Situ in the Breast Unit of CEMIC: A 19-year experience.
María Azul Perazzolo, Karen Elizabeth Tapper, Natalia Paula Zeff, Fernando Pablo Paesani, Eduardo Abalo, Gabriel Alfredo Crimi, Francisco von Stecher

MONOGRAPHY

- 126** Molecular classification of breast cancer
María Josefina Yacobucci
- 155** Publications Regulations

EDITORIAL



LINFOCITOS INFILTRANTES DEL TUMOR. AYER, HOY Y ¿MAÑANA?

Por definición, los linfocitos infiltrantes del tumor son células mononucleares linfoides (linfocitos y plasmocitos) que infiltran el tumor y su estroma.

El concepto que la infiltración linfocitaria del estroma tumoral tiene valor pronóstico no es un concepto nuevo. En su artículo publicado en 1922, Sistrunk y MacCarty se refieren a la sobrevida de pacientes con “infiltración linfocítica local” y la encuentran en el 62% de 91 pacientes con material patológico completo de 218 pacientes motivo del estudio. En 41% de las pacientes, la observan junto con fibrosis, en 28% con hialinización y en 28% con fibrosis e hialinización. El promedio de vida post-operatoria (cirugía radical) fue 28% mayor para las pacientes con infiltración linfocítica local en comparación al promedio de vida de las 91 pacientes y 15% menor para aquellas pacientes sin esta infiltración linfocítica. El promedio de vida post-operatoria (cirugía radical) fue 37.8% mayor para las pacientes con infiltración linfocítica local, hialinización y fibrosis en comparación al promedio de vida de las 91 pacientes y 42% menor para aquellas pacientes sin estos elementos histológicos.¹

El otro dato ya histórico que no se puede dejar de mencionar es la existencia de un carcinoma caracterizado por una marcada infiltración linfocitaria tumoral como el carcinoma medular. Esta denominación data de la década de 1940 (Foote y Stewart, 1946; Moore y Foote, 1949)², anteriormente fue llamado “carcinoma neomamario quístico” por Geschickter y “adenocarcinoma bulky” en el Memorial Hospital de Nueva York. El carcinoma medular se definió como un carcinoma bien circunscripto, compuesto por células pobremente di-

ferenciadas, con escaso estroma e infiltración linfocitaria prominente. Esta marcada reacción linfocitaria o linfoplasmocitaria lo asemejó a los carcinomas linfo-epiteliales descritos en otros órganos. Ya en la primera descripción del carcinoma medular por Moore y Foote, se destacaba el buen pronóstico del tumor; este dato fue confirmado por algunos estudios posteriores, pero es importante mencionar que en menos del 50% de los tumores diagnosticados originalmente como carcinomas medulares, este diagnóstico fue confirmado luego de la revisión patológica; el resto se reclasificó como carcinoma ductal infiltrante con caracteres medulares y el pronóstico resultó discretamente mejor que el de los carcinomas ductales sin estas características, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Durante las siguientes décadas, se intentó corroborar el valor pronóstico de la infiltración linfocitaria tumoral con resultados controvertidos y el diagnóstico de carcinoma medular ha sido cada vez más infrecuente y reemplazado por el de carcinoma invasor de tipo no especial (carcinoma ductal infiltrante) con caracteres medulares. La última clasificación de los tumores de mama de la OMS, de 2019³, no incluye al carcinoma medular como un tipo especial de carcinoma de mama, sino que lo menciona como un patrón del carcinoma invasor de tipo no especial (carcinoma invasor de tipo no especial con patrón medular).

Ya en la actualidad, se considera que los TILs son un reflejo de la respuesta inmune contra el tumor y ésta se asocia con la respuesta clínica. El microambiente tumoral está compuesto por el estroma constituido por fibroblastos y el sistema inmune constituido por macrófagos y células T. Este microambiente tumoral varía según el tipo tumoral. Las distintas células inmunes de este microambiente tumoral cumplirían distintas funciones y tendrían distinto valor pronóstico. El grupo de trabajo de TILs reunido en 2014⁴, publica el artículo original en 2015, con Salgado como primer autor, sobre las recomendaciones de cómo evaluar los TILs en cáncer de mama. En este artículo, los autores se refieren al valor de los distintos tipos de células inmunes.

La infiltración tumoral extensa por linfocitos T citotóxicos CD8+ se asocia con mejor sobrevida y respuesta al tratamiento.

La infiltración por linfocitos T reguladores (Treg) CD4+ se ha asociado con buen y mal pronóstico. En lo que se refiere a otras subpoblaciones de células CD4+, las células Th1 (principal fuente de interferon- γ) se han asociado con pronóstico favorable y las células Th2 se han asociado con amortiguación de la respuesta anti-tumoral.

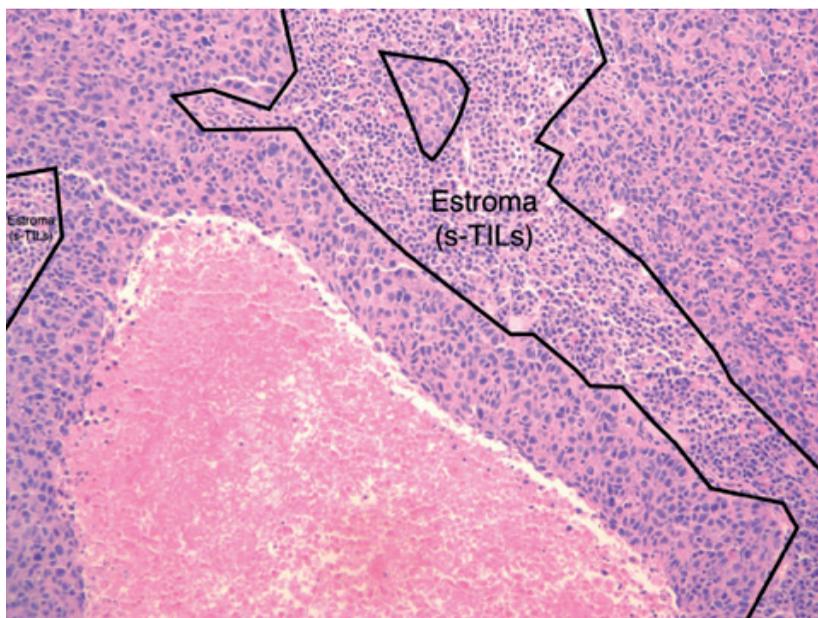
Los linfocitos T “follicular helper” (Tfh) se asociarían con buena evolución tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia.

Con respecto a las células B, su rol seguiría siendo controversial.

En este trabajo original, los autores consideran a los TILs como un biomarcador inmunológico, que podría corresponder al grado inmunológico del tumor. La relevancia clínica de este biomarcador inmunológico se basa en que el mismo constituye un factor pronóstico y predictivo, ya que predice una mejor respuesta local al tratamiento adyuvante y neoadyuvante y mejor pronóstico a largo plazo, especialmente en tumores triple negativos (TN) y HER2+.

Desde un punto de vista práctico, han resultado muy importantes las recomendaciones de la metodología para la evaluación de los TILs, utilizando los cortes coloreados con técnica de rutina (coloración con Hematoxilina-Eosina). No se recomienda utilizar técnica de inmunohistoquímica para subtipificar poblaciones de linfocitos; sólo en el contexto de trabajos de investigación.

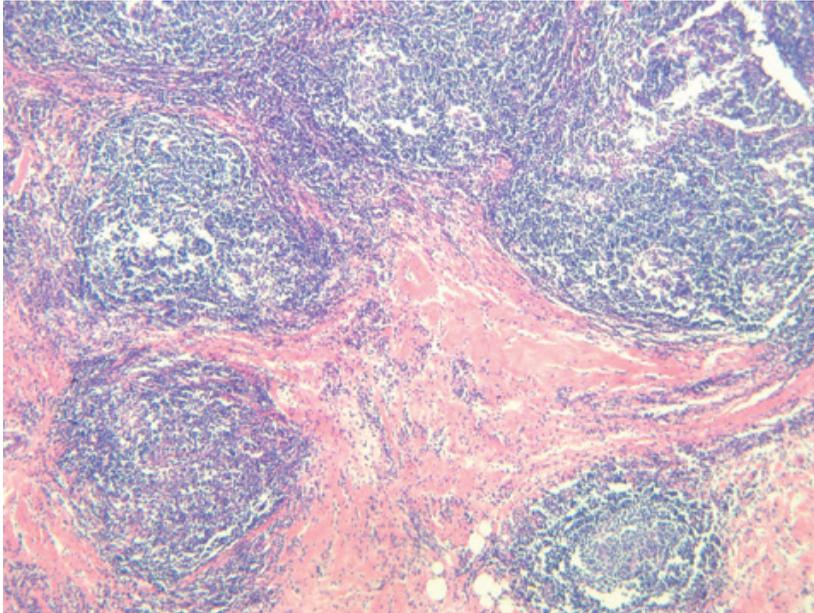
Los TILs se pueden dividir en estromales e intratumorales. Los linfocitos estromales (s-TILs) son aquellos que se encuentran dispersos en el estroma, sin contacto directo con las células tumorales. Los linfocitos intratumorales (i-TILs) son aquellos que se encuentran en los nidos tumorales, en contacto célula a célula, sin estroma interpuesto, interactuando con las células tumorales.



TILs en el estroma tumoral

El grupo de trabajo recomienda evaluar los s-TILs para la práctica diaria y los i-TILs, TILs en los bordes del tumor y TILs peritumorales sólo en el contexto de trabajos de investigación.

Además, dicho grupo de trabajo considera que no es posible una recomendación formal del punto de corte clínicamente relevante; el consenso fue que era más importante definir una metodología válida que definir un punto de corte. Queda definido el carcinoma de mama a predominio linfocitario como aquel tumor que contiene más linfocitos que células tumorales y el punto de corte estaría entre 50 y 60% de linfocitos estromales o más.



Vale la pena destacar que ha sido muy importante definir esa metodología para evaluar los TILs. Hasta ese momento, la presencia de infiltración linfocitaria en el estroma tumoral se informaba con términos descriptivos como discreta, moderada o marcada infiltración linfocitaria. En la actualidad, es conveniente hacerlo en la forma semi-cuantitativa que el grupo de trabajo recomienda. El tema controversial puede ser el o los puntos de corte, pero si se estandariza la metodología para informar este biomarcador inmunológico, seguramente esto colaborará en la definición más acertada de ese o esos puntos de corte a futuro.

Carcinoma de mama rico en linfocitos / Carcinoma de mama a predominio linfocitario

En la última clasificación de los tumores de mama de la OMS (2019)³, los autores del capítulo del carcinoma invasor recomiendan aplicar la metodología de trabajo ya citada, evaluando TILs estromales y expresándolo en porcentaje. Según estos autores, los TILs reflejan la respuesta inmune del huésped al tumor y tienen valor como marcador pronóstico, con alto número de TILs asociado a mejor pronóstico y valor predictivo, con mejor respuesta a la QT neoadyuvante en carcinoma de mama TN y HER2+. También mencionan que, para mayor detalle, se puede visitar la página www.tilsinbreastcancer.org. Esta página contiene información detallada y minuciosa de la forma de evaluar los TILs, además de otros datos relevantes sobre el tema.

Los panelistas de las reuniones de St. Gallen no han sido tan claros con respecto a la necesidad de informar los TILs en la práctica diaria. En 2015, una clara mayoría del panel no aceptó la presencia de los TILs como factor pronóstico o predictivo

En 2017, consideraron que la evaluación de los TILs podría ser útil en la clínica en pacientes seleccionados y debería incluirse en el informe anatomopatológico, ya que los TILs altos han demostrado relacionarse con buen pronóstico en carcinoma de TN y HER2+. También reconocieron a los TILs como factor predictivo de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante en trials prospectivos de neoadyuvancia y que su aumento se relaciona con buen pronóstico en adyuvancia. Por cada 10% de aumento en los niveles de TILs, 15-20% mejor sobrevida.

En 2019, el panel recomendó la caracterización rutinaria de los TILs en carcinoma de mama TN por su valor pronóstico. Sin embargo, la aclaración fue que los datos no permiten recomendarlo como un test para guiar la elección del tratamiento adyuvante/neoadyuvante en estos tumores.

Finalmente, en 2021, la determinación de biomarcadores adicionales no fue recomendada en carcinoma de mama TN. Un 61% del panel estuvo en contra y un 39% a favor de la evaluación rutinaria de los TILs.

Sin embargo, como ya ha sido expresado y como demuestran distintos autores, los TILs constituyen un factor pronóstico y predictivo, ya que este biomarcador predice una mejor respuesta local al tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

En lo que se refiere al significado de los TILs en adyuvancia, Loi y col. (2019)⁵, analizan el valor pronóstico de los TILs en carcinoma de mama TN temprano, en pacientes en el contexto de trials clínicos y grupos de trabajo de instituciones (BIG 02-98, ECOG 1199, ECOG 2197, FinHER, GR, IBCSG 22-00, IEO, PACS01, PACS04). Los autores concluyen que cada 10% más TILs, 14% mejor sobrevida, por lo cual destacan el valor pronóstico de los TILs en carcinoma de mama TN temprano, con una excelente sobrevida de pacientes con TILs altos con tratamiento quimioterápico adyuvante. Proponen la integración de los TILs en un modelo pronóstico clínico-patológico para pacientes con carcinoma de mama TN.

Dieci y col. (2019)⁶, evalúan la asociación de los TILs con la sobrevida libre de enfermedad a distancia en pacientes con carcinoma de mama HER2+ temprano, enroladas en el trial de adyuvancia ShortHER, que compara 9 semanas versus 1 año de trastuzumab y quimioterapia. Toman como punto de corte el 20% de TILs, con mejor sobrevida libre de enfermedad a distancia para las pacientes con más de 20% de TILs, aunque reconocen que este punto de corte es arbitrario. La conclusión es que los TILs constituyen un factor pronóstico independiente en carcinoma de mama HER2+ temprano en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante y trastuzumab, lo cual podría facilitar la identificación de pacientes con bajo riesgo de recaída elegibles para de-escalar la terapia adyuvante.

En referencia al tratamiento neoadyuvante, Denkert y col. (2018)⁷, incluyen pacientes en el contexto de los trials clínicos de neoadyuvancia GeparDuo, GeparTrio, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto, GeparSepto y encuentran que altos porcentajes de TILs predicen una mejor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en todos los subtipos moleculares, además de un beneficio en la sobrevida en pa-

cientes con carcinoma de mama TN y HER2+. Cada 10% más de TILs, mayor sobrevida libre de enfermedad en ambos subtipos y mayor sobrevida global en carcinoma de mama TN.

En carcinoma de mama Receptores Hormonales+ HER2-, se debería investigar la interacción sistema inmune/terapia endócrina.

También con relación a los subtipos tumorales, los autores encuentran TILs detectables en 75% de los carcinomas de mama TN y HER2+, hasta 20% particularmente densos y menores porcentajes de TILs en subtipos luminales. Si se toma como punto de corte la recomendación del grupo de trabajo (>50-60%), corresponden a carcinoma de mama a predominio linfocitario un 20% de TN, 16% de HER2+ y 6% de RE+.

En su trabajo de revisión a cerca de la evaluación e informe de los TILs en tumores sólidos, el antes "International TILs Working Group", ahora "International Immunooncology Biomarkers Working Group" recomienda utilizar el sistema propuesto por Salgado y col. y pone en consideración las diferencias entre el carcinoma invasor, el CDIS y las metástasis.⁸

En cuanto al carcinoma invasor, aplican las recomendaciones del grupo de trabajo citado.⁴

Con respecto al carcinoma ductal "in situ" y otras lesiones premalignas, recomiendan guiarse por el trabajo de Pruneri y col. (2017)⁹, que define el área estromal como el estroma especializado que rodea los conductos comprometidos por carcinoma intraductal o, cuando dicha área no queda clara, el área alrededor de los conductos comprometidos que entre en dos campos de gran aumento (aproximadamente 1 mm).

En referencia a las metástasis, si las mismas comprometen ganglios linfáticos y hay estroma desmoplásico, la recomendación es proceder como en el tumor primitivo. Si no hay estroma desmoplásico, se deben evaluar los TILs intratumorales. Se debe excluir el estroma linfoide preexistente. Las metástasis en otros sitios se deben evaluar como en el tumor primario.

Se deberá también considerar a futuro la utilidad de evaluar los TILs en el tumor original o en el sitio del último evento.

Un tema aún más controvertido es la evaluación de los TILs en el material post-quimioterapia neoadyuvante. Dieci y col (2018)¹⁰, señalan dos problemas prácticos: la selección del área tumoral a evaluar (área de regresión o tumor residual) y la identificación de los TILs relevantes. Con respecto al primer punto, la recomendación sería considerar los TILs dentro de los bordes del lecho tumoral con tumor

residual (según Residual Cancer Burden) o, en caso de respuesta patológica completa, en el área de regresión de acuerdo con la correlación radiológica, macroscópica y microscópica. El segundo punto no difiere de la evaluación en la mama sin quimioterapia neoadyuvante.

Viale y col. (2021)¹¹, finalizan su artículo sobre evaluación patológica de la enfermedad residual post-quimioterapia neoadyuvante, refiriéndose a los TILs como un elemento que está adquiriendo una creciente relevancia. Sin embargo, reconocen que es motivo de investigación en trials clínicos, pero no se aplica aún en la práctica clínica en esta situación.

Otro tema siempre discutido en lo que se refiere a los biomarcadores es su reproducibilidad diagnóstica. Swisher y col. (2016)¹² consideran que, utilizando las recomendaciones del grupo de trabajo, el acuerdo inter observador entre patólogos es aceptable y que las causas de falta de acuerdo serían la presencia de necrosis de células aisladas o apoptosis, de células plasmáticas reactivas que simulan células tumorales (en esta situación se puede utilizar inmunohistoquímica para diferenciar estos tipos de células), o la presencia de áreas focales de marcada infiltración inmune ("hot spots").

Tramm y col. (2018)¹³, consideran que la utilidad clínica no es suficiente para garantizar la aplicación de un nuevo biomarcador en la práctica clínica; también es necesaria la validación analítica para establecer la precisión y la reproducibilidad interobservador, que en el caso de los TILs sería moderada, aunque mejoraría cuando se usan dos categorías, altos o bajos, utilizando como punto de corte el propuesto por el grupo de trabajo (50-60%).

Kos y col. (2020)¹⁴, atribuyen la reproducibilidad diagnóstica a la heterogeneidad en la distribución de los TILs estromales, a factores técnicos del preparado histológico, a la evaluación del área correcta y a la evaluación de las células correctas. Es decir, que es muy importante tener en cuenta todos estos elementos para una correcta evaluación de los TILs.

Concluyendo, ayer se le atribuía un mejor pronóstico a los tumores con marcada infiltración linfocitaria, hoy los TILs constituyen un biomarcador inmunológico, simple, económico y reproducible, con valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante, especialmente en carcinoma de mama TN y HER2+. La metodología propuesta para evaluarlos es sencilla, aunque por el momento no está establecido en forma definitiva el punto de corte clínicamente relevante. Para mañana queda por determinar, además de ese punto de corte clínicamente relevante, su utilidad para definir

estrategias terapéuticas a futuro, como las terapias inmunomoduladoras. La evaluación de los TILs como indicador de inmunogenicidad pre-existente podría ser útil, combinada con otros marcadores (PD-L1, otros) para definir estas estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Sistrunk W, MacCarty WC. Life expectancy following radical amputation for carcinoma of the breast: a clinical and pathologic study of 218 cases. *Ann Surg* 1922; p. 61-69. ◀
2. Rosen PP. Rosen's breast pathology - 3rd ed. 2009. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer. ◀
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2) <https://publications.iarc.fr/581>. ◀◀
4. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26: 259–271. ◀◀
5. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:559-569. ◀
6. Dieci MV, Conte P, Bisagni G et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 418-423. ◀
7. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40–50. ◀
8. Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anatol Pathol* 2017; 24: 235-251. ◀
9. Pruneri G, Lazzeroni M, Bagnardi V et al. The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol* 2017; 28: 321–328. ◀
10. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immunooncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52:16-25. ◀
11. Viale G, Fusco N. Pathology after neoadjuvant treatment e How to assess residual disease. *The Breast*, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.11.009>. ◀
12. Swisher SK, Wu Y, Castaneda CA et al. Interobserver Agreement Between Pathologists Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer Using Methodology Proposed by the International TILs Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2242-8. ◀
13. Tramm T, Di Caterino T, Jylling AMB et al. Standardized assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: an evaluation of inter-observer agreement between pathologists. *Acta Oncologica* 2018; 57: 90-94. ◀
14. Kos Z, Roblin, E, Kim RS et al. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2020; 12: 6-17. ◀

CASO CLÍNICO

Plasmocitoma mamario.

Sonia Ochoa De Eribe Santos*,
Elsa Camuera Gonzalez*,
Amaia Garcia-Lallana Valbuena*

RESUMEN

Introducción

El plasmocitoma mamario solitario es un tumor de células plasmáticas en ausencia de infiltración medular o de síntomas sistémicos. La afectación mamaria solitaria es una entidad muy poco frecuente, siendo habitualmente unilateral y presentándose como tumor palpable indoloro. Las técnicas de imagen mamográficas y ecográficas son inespecíficas. El diagnóstico se basa en el resultado histológico e inmunohistoquímico. El tratamiento consiste en cirugía o radioterapia y quimioterapia. El control evolutivo es crucial.

Objetivo

Presentar un caso clínico de una masa mamaria en una paciente con antecedente de cáncer de mama resultando como diagnóstico un plasmocitoma mamario solitario así como realizar la revisión bibliográfica.

Palabras Clave

Plasmocitoma mamario. Plasmocitoma extramedular. Mieloma múltiple.

*Radióloga de la sección de mama. Hospital Alfredo Espinosa (Urduliz). c/Goieta 32 -Urduliz-, Vizcaya (España)

Correo electrónico:
sonia.ochoadeeribesantos@osakidetza.eus

ABSTRACT

Introduction

Breast solitary plasmocytoma is a plasma cell neoplasm without bone marrow involvement or other systemic features. Breast involvement is not common, presented usually as unilateral painless lump. Mammography and ultrasound reveal nonspecific results. Diagnosis is based on histology and immunohistochemistry. Treatment includes surgery or radiotherapy and chemotherapy. Surveillance is crucial.

Objective

To present a case of a breast lump in a patient with breast cancer antecedents with diagnosis of solitary breast plasmocytoma and to perform a review of the literature.

Key words

Breast plasmocytoma. Extramedular plasmocytoma. Multiple mieloma.

INTRODUCCIÓN

El plasmocitoma extramedular es un tumor de células plasmáticas que se presenta en ausencia de infiltración medular o de síntomas sistémicos. La afectación mamaria solitaria es una entidad muy poco frecuente, siendo habitualmente un tumor palpable indoloro unilateral.

OBJETIVO

Presentar un caso clínico de plasmocitoma mamario diagnosticado en el Hospital de Alfredo Espinosa (Urduliz) y realizar una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años con antecedente personal en 2006 de Carcinoma Ductal Invasor (CDI) pT1a N0 en mama izquierda. A quien se le realizó cuadrantectomía, linfadenectomía, radioterapia y hormonoterapia adyuvante.

En 2016 debuta con un mieloma múltiple realizándose un trasplante de células madre.

La paciente acude a nuestro servicio en mayo de 2021 por autopalpación de un nódulo de unos 2-3cm en Cuadrante Supero Externo (CSE) de mama izquierda.

Se le realiza mamografía en proyecciones Cráneo-caudal (CC) estándar y tomosíntesis de las proyecciones Oblicua Medio Lateral (OML). Se completa con ecografía mamaria y axilar bilateral.

Los hallazgos radiológicos son: un nódulo de contornos mal definidos en CSE de mama izquierda de 25,5 mm y un nódulo satélite de 12,5mm en Unión de Cuadrantes Externos (UCE). Los hallazgos se localizan adyacentes al lecho quirúrgico de cuadrantectomía previa y se clasifican como BI-RADS 5. Realizamos biopsia de ambos nódulos con aguja gruesa 14G.

El resultado anatomopatológico: infiltración por células plasmáticas monoclonales de cadena ligera kappa en ambos nódulos.

Se solicitó PET/TC, descartando lesiones a otros niveles.

Como tratamiento quirúrgico se realizó cuadrantectomía de la mama izquierda con resultado de plasmocitoma de 35 mm con IHQ CD38+, CD138+/Cadenas Kappa y GATA-3 negativo. El tratamiento médico de su mieloma con esquema KRd: carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.

En los controles posteriores (junio 2021) la paciente presenta una lesión orbitaria izquierda sugestiva de plasmocitoma extramedular.

DISCUSIÓN

Dentro del grupo de neoplasias compuestas por agrupación de células plasmáticas monoclonales se incluyen: mieloma múltiple, plasmocitoma solitario del hueso, plasmocitoma extramedular sin infiltración de médula ósea, mieloma múltiple con manifestaciones extramedulares y leucemia de células plasmáticas.¹

Los plasmocitomas extramedulares solitarios son una de una proliferación maligna de células plasmáticas en ausencia de infiltración medular y de manifestaciones sistémicas.^{2,3,4} Dado que es una entidad muy poco frecuente es preciso realizar un estudio de extensión para descartar la existencia de un mieloma subyacente.⁴

Los órganos extramedulares más frecuentemente afectados se localizan en cabeza y cuello (hasta un 90%).^{1,3,5} El compromiso mamario es infrecuente y representa el 0,4-2% de los casos.^{1,3} La edad media es de 53 años y la afectación suele ser unilateral, asociándose a mieloma múltiple hasta en un 60-70% de los casos.^{3,4,5} La afectación clínica habitual es de una tumoración palpable, indurada e indolora, unilateral y unifocal.^{1,3} El tamaño oscila entre 1 y 7,5cm.⁵

Con respecto a las técnicas de imagen, la mamografía es la técnica de inicio. Suelen presentarse como una masa 1 o como infiltración difusa. Las masas son típicamente densas, redondas u ovaladas con márgenes tanto bien como mal definidos. No suelen presentar microcalcificaciones.^{1,5} Los hallazgos ecográficos demuestran masas homogéneamente hipoecogénicas y habitualmente bien definidas. El refuerzo acústico posterior puede estar presente al igual que la señal en el estudio doppler-color.^{1,5}

El diagnóstico histológico se basa en la visualización de una proliferación de células plasmáticas con inmunohistoquímica específica, habitualmente positiva a la IgA y cadenas ligeras kappa.^{3,4}

Entre el diagnóstico diferencial a considerar, destaca la mastitis de células plasmáticas, el pseudolinfoma, el melanoma maligno epitelioide y el linfoma Hodgkin de células plasmáticas.³

El pronóstico depende de su asociación sistémica; ya que el plasmocitoma de mama solitario tiene mejor pronóstico.^{1,5}

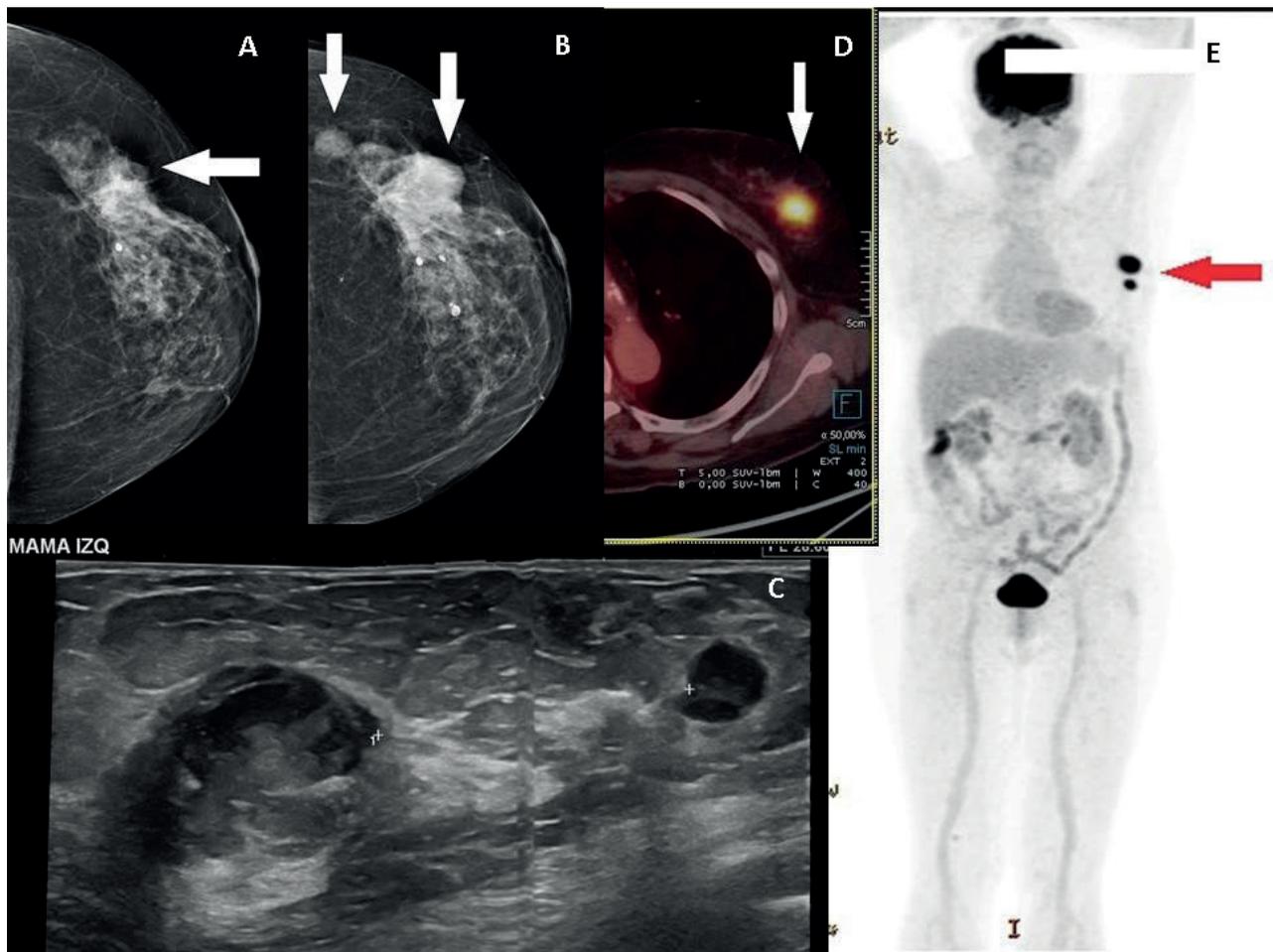
La experiencia en el tratamiento de este tumor es limitado debido a la rareza de la entidad. El tratamiento se aplica igual que en los plasmocitomas de otras localizaciones. Consiste en quimioterapia, cirugía y radioterapia, siendo las dos últimas las alternativas más planteadas.⁴ Se trata de tumores radiosensibles que se pueden tratar únicamente con radioterapia local.^{1,3,4} No obstante, dada la localización accesible quirúrgicamente; la cirugía con fines curativos es una alternativa frecuentemente considerada.⁴ En caso de afectación de los márgenes se aplica radioterapia adyuvante.

La tasa de respuesta oscila entre el 70-90% con una supervivencia entorno al 50-100%.⁴ El 70% de las pacientes pueden estar libres

de enfermedad a los 10 años. En comparación con el plasmocitoma óseo solitario, el mamario tiene un comportamiento clínico más leve y con una supervivencia más larga.

Sin embargo, las recurrencias locales varían entre un 5-25% dependiendo los artículos. Las recaídas a distancia son frecuentes, pudiendo además progresar a mieloma un 30-50% de los casos en 1,5-2,5 años.⁴ Por tanto, las pacientes deben someterse a seguimiento durante largos períodos de tiempo.

Fig.1 (A,B,C,D,E)



A) Mamografía previa CC izquierda de 2019. BI-RADS 2 con cambios postquirúrgicos en CSE de la mama izquierda (flecha)
© Departamento de Radiología, Hospital Alfredo Espinosa, España 2019

B) Mamografía actual CC izquierda. Dos nódulos parcialmente definidos próximos a la cicatriz quirúrgica en CSE y UCE de la mama izquierda, de nueva aparición (flechas).
© Departamento de Radiología, Hospital Alfredo Espinosa, España 2021

C) Nódulos heterogeneos y de contornos mal definidos, de 25'5mm y a 29mm de distancia otro de 12'5mm a 5mm del pectoral.
BI-RADS 5.

© Departamento de Radiología, Hospital Alfredo Espinosa, España 2021

D, E) Imágenes de PET/TC donde se muestran las dos lesiones hipermetabólicas mamarias (flechas).

© Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Cruces, España, 2021

CONCLUSIÓN

Los plasmocitomas mamarios pueden ser erróneamente interpretados como cánceres primarios de mama o incluso como procesos benignos dado que no presentan características clínicas o radiológicas específicas.

El caso descrito radica su interés en que la paciente presentaba antecedentes de cáncer de mama (CDI) y ante la presencia de un bulto palpable adyacente a la cicatriz, hizo sospechar como primera opción en una recidiva de su cáncer de mama y no en una afectación mamaria por mieloma.

REFERENCIAS

1. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K, Arnold D, Spielmann RP. Breast plasmacytoma. Acta Radiol 2010; 51(5): 498-504 ◀
2. Roque GW, López SMV, Caballero RO et al. Plasmocitoma de la mama. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2016; 32(1):132-138 ◀
3. Chavez DM, Cueva PMR, Chang WJ, Castro VDE. Plasmocitoma de la mama: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Senol Patol Mamar 2019; 32(4):148-152 ◀
4. García-Calvo L, Martí AC, Ordás AP et al. Plasmocitoma mamario y cáncer de mama. A propósito de un caso. Rev Chil Obstet Ginecol 2020; 85(4):383-391 ◀ ◀
5. Quintana MI, Franco UC, Gómez MC, Cruz CS, García MC, Sánchez BJ. Plasmocitoma de mama, a propósito de un caso. Carta al director. Rev Senol Patol Mamar 2014; 27(3):144-146. ◀

TRABAJO ORIGINAL

Manejo quirúrgico de la axila postneoadyuvancia: experiencia de la Unidad de Mastología del Instituto Ginecomamario de Mendoza

M. Sara Echegaray*,
Javier I.J. Orozco*/***,
Paula Valdemoros****,
Francisco E. Gago*/**

RESUMEN

Introducción

La biopsia de ganglio centinela (BGC) es el procedimiento estándar para la estadificación axilar, sin embargo, si debería ser realizada en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es motivo de controversia. El objetivo de nuestro estudio es determinar la tasa de identificación, falsos negativos (TFN), y respuesta patológica completa (RCP) en quienes se realizó BGC.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó 113 pacientes con CM (T1-4 N0-2) desde 2015 a 2019 que realizaron QTNA, 103 cumplieron con criterios para realización de BGC. En todas las pacientes se utilizó método combinado de identificación de GC, se extrajeron > 2 GC que fueron evaluados mediante impronta citológica.

Médico de Unidad de Mastología. Instituto Ginecomamario Mendoza.

** Jefe de Departamento de Tocoginecología. Hospital Italiano de Mendoza

** Director de Unidad de Mastología, Instituto Ginecomamario Mendoza.

*** Research Scientist, Saint's John Cancer Institute, Santa Monica, California, USA.

**** Anatomopatóloga. Instituto Ginecomamario

Correo electrónico: msaraechegaray@gmail.com

Resultados

El 84,6% de las pacientes con compromiso axilar experimentó downstaging. La tasa de identificación del ganglio centinela (GC) fue de 97,09%, la TFN de la evaluación intraoperatoria del GC mediante impronta citológica fue de 7,69%, el 50,9% negativizó axila, los inmunofenotipos con mayores tasas de RCP fueron los luminales B Her 2 positivo (80%), Her 2 y triple negativo (60%).

Conclusiones

La QTNA disminuye la necesidad de linfadenectomía axilar, la BGC es un método preciso y seguro para determinar el estatus axilar post QTNA.

Palabras Clave

Cáncer de Mama, Quimioterapia neoadyuvante, biopsia de ganglio centinela, respuesta patológica completa.

ABSTRACT

Introduction

Sentinel node biopsy (SNB) is the standard procedure for axillary staging; however, whether it should be performed in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a matter of controversy. The aim of our study is to determine the identification rate, false negatives (FNR), and pathologic complete response (PCR) in those who underwent SNB.

Material and method

retrospective descriptive study that included 113 patients with CM (T1-4 N0-2) from 2015 to 2019 who performed QTNA, 103 met criteria for performing BGC. Combined method of GC identification was used in all patients, > 2 GC were extracted and evaluated by cytologic imprinting.

Results

84.6% of patients with axillary involvement experienced downstaging. The sentinel node (SN) identification rate was 97.09%, the TFN of intraoperative SN evaluation by cytologic imprinting was 7.69%, 50.9% negative axilla, the immunophenotypes with the highest PCR rates were luminal B Her 2 positive (80%), Her 2 and triple negative (60%).

Conclusions

NAC decreases the need for axillary lymphadenectomy, BGC is an accurate and safe method to determine axillary status post NAC.

Key words

breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node biopsy, pathologic complete response.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios linfáticos axilares es un factor pronóstico importante en Cáncer de Mama (CM) y es utilizado para guiar las decisiones sobre tratamiento local, regional y sistémico. La biopsia de ganglio centinela (BGC), un procedimiento mínimamente invasivo que ha demostrado exactitud en determinar el estado de la axila con menor morbilidad que la linfadenectomía.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) hoy en día juega un rol importante en el manejo del cáncer de mama, y es frecuentemente utilizada en pacientes que se presentan con axila clínicamente positiva. Distintos estudios han reportado un 40-60% de respuesta patológica completa en axila luego de la utilización de la QTNA según el inmunofenotipo.^{1,2} Específicamente en los inmunofenotipos HER-2 y triple negativo se han reportado tasas mayores al 70%.^{3,4} Esta alta tasa de downstaging axilar llevó al desarrollo de estudios que demostraron que la BGC estadifica en forma confiable la axila, incluso en pacientes que inicialmente tuvieron compromiso axilar y negativizaron después de la QTNA. El estudio ACOSOG Z1071 reportó un 12.6% de tasa de falsos negativos en pacientes con cN1⁵; el SENTINA (The European SENTinel Neoadjuvant) y el estudio canadiense SN FNAC (The

Canadian Sentinel Node Biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy) también reportan resultados similares 14,2% y 8,4% respectivamente.^{6,7} La utilización del método combinado (radioisótopo y azul patente), y la extracción de más de dos GC demostraron disminuir la TFN en los tres estudios.

El adecuado estudio intraoperatorio del GC post neoadyuvancia es importante porque guía la conducta intraoperatoria, permitiendo realizar la linfadenectomía axilar (LA) en forma inmediata si el resultado es positivo, evitando una segunda intervención quirúrgica, con sus complicaciones y costos; como así también evitando una linfadenectomía axilar, con la morbilidad que conlleva, en pacientes con resultado negativo. Sin embargo, el análisis intraoperatorio puede ser difícil y desafiante debido a los cambios inducidos por la quimioterapia. Diversos estudios que examinan la precisión del estudio intraoperatorio del GC post neoadyuvancia reportan tasas de falsos negativos de 20-26%, según el método.^{8,9,10,11}

El objetivo de nuestro trabajo es demostrar la experiencia de nuestra institución en la realización de la BGC post neoadyuvancia.

OBJETIVO

- 1-Determinar la tasa de identificación de ganglio centinela post-neoadyuvancia.
- 2-Determinar la tasa de falsos negativos de la evaluación intraoperatoria del ganglio linfático.
- 3-Determinar tasa de pacientes con cN1 que se convirtieron en candidatas a BGC post-neoadyuvancia.
- 4-Determinar la tasa de respuesta completa patológica axilar postquimioterapia en pacientes con axila positiva de inicio.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se evaluaron 113 pacientes con cáncer de mama invasor que recibieron QTNA y fueron intervenidas quirúrgicamente entre enero de 2015 hasta diciembre de 2019 en la Unidad de Mastología del Instituto Ginecomamario y

del Hospital Italiano, en la provincia de Mendoza. Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia y de Investigación del Hospital Italiano de Mendoza.

Criterios de Elegibilidad

Se incluyeron pacientes de sexo femenino, mayores de 18 años, con diagnóstico de carcinoma invasor con tumores T1-T4, N0-2 que realizaron neoadyuvancia con esquemas de quimioterapia basadas en antraciclinas y taxanos; en pacientes con tumores HER2 positivo se utilizaron esquemas anti-HER2 (trastuzumab ± pertuzumab). En todos los casos se realizó biopsia de ganglio centinela (BGC) con doble método. Se excluyeron pacientes con carcinoma inflamatorio, compromiso ganglionar N3 y datos incompletos de seguimiento. El seguimiento promedio fue de 15 meses (2-63 meses).

La estadificación anatómica se realizó de acuerdo a la 8° edición de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer.¹²

Inmunohistoquímica

La evaluación histológica del tumor residual y determinación de RE, RP, HER 2 y Ki 67 fue realizada por los dos anatomopatólogos de la Institución en todos los casos. Los especímenes quirúrgicos fueron muestreados en forma extensiva para la evaluación de tumor residual. En los casos que no se observó tumor residual en piezas de cirugía conservadora, todo el material fue incluido en parafina y examinado histológicamente; en las mastectomías se incluyó el cuadrante donde asentaba el tumor en su totalidad, y se realizó estudio semi-seriado en los cuadrantes restantes.

Se consideró respuesta completa patológica (RCP) a la ausencia de carcinoma invasor en el tejido mamario y la ausencia de ganglios comprometidos (ypT0N0). Se admitió la presencia de componente in situ a nivel mamario (ypTisN0) de acuerdo al sistema de estadificación TNM.

El valor de 20% para Ki 67 fue utilizado como punto de corte para distinguir tumores con bajo (<20%) y alto (mayor o igual a 20%) índice de proliferación.

Se determinó la clasificación acorde a la expresión de biomarcadores determinados por inmunohistoquímica (y técnicas FISH para HER-2 equívoco), considerando los siguientes inmunofenotipos: 1. Luminales A en aquellos que expresaron RE, RP positivo > 20 %, ausencia de

sobreexpresión de Her2 y Ki 67 < 20%; 2. Luminales B expresión de RE, RP positivo < 20% o negativo, HER 2 negativo y Ki 67 > o igual a 20%; 3. Luminales B HER2+ en los casos que expresaron RH y HER2; 4. HER2+ en aquellos que solamente expresaron la proteína HER2 con ausencia de expresión de receptores hormonales; y 4. Triple negativo (TN) si no expresaron receptores hormonales ni HER2.¹³

Seguimiento

Se realizó seguimiento mediante examen clínico luego de cada ciclo de QT recibido. En las pacientes que se constataron respuesta y disminución del tamaño tumoral se realizó marcación con clip. A partir del año 2019 a las pacientes que realizaron punción de ganglios axilares se realizó marcación con carbón de los mismos.

Al finalizar el tratamiento se les solicitó a las pacientes ecografía mamaria bilateral, mamografía bilateral y RMN mamaria en los casos que fueron evaluados de inicio con RMN. De acuerdo a respuesta clínica e imagenológica obtenida se decidió la conducta quirúrgica: Cirugía conservadora o Mastectomía, biopsia de ganglio centinela (BGC) o Linfadenectomía axilar. Considerándose axila clínicamente negativa por examen físico. La ecografía axilar no fue mandatoria. En caso de realizar cirugía conservadora, si el tumor no era palpable se efectuó la marcación pre quirúrgica con carbón al 4% o arpón del clip.

Cirugía axilar

Para la identificación del GC se utilizó técnica combinada con radioisótopo (Tc 99) y azul patente al 3% 1 ml. La BGC se realizó en pacientes con axila clínicamente negativa de inicio y en aquellas con axila positiva de inicio que lograron negativizar luego de QTNA. Las pacientes que persistieron con adenopatías palpables y las que tuvieron un resultado positivo en la biopsia intraoperatoria se les realizó LA. Se extrajeron al menos 3 ganglios identificados como ganglios centinelas, y se realizó el estudio intraoperatorio de los mismos mediante impronta citológica. Si el GC fue informado como positivo se completó la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico. En el caso de las pacientes que presentaron axila clínicamente negativa, se realizó BGC, confirmada su negatividad, no se realizó ningún tratamiento quirúrgico adicional en axila; en las que la biopsia intraoperatoria fue positiva se realizó LA.

Todas las pacientes recibieron RT post operatoria de acuerdo al estado inicial.

Tabla 1: Características Clínico-patológicas.

Variable	N (%)
Edad	
< 40 años	30 (26,55)
41-60 años	55 (48,67)
>61 años	28 (24,78)
Estado Menopausico	
Premenopausia	65 (57,5)
Postmenopausia	48 (42,5)
Estadio T Clínico	
T1	6 (5,31)
T2	55 (48,67)
T3	42 (37,17)
T4	10 (8,85)
Estadio Ganglionar Clínico	
N0	48 (42,47)
N1	65 (57,53)
Estadios Clínicos	
II A	33 (29,21)
II B	47 (41,59)
III A	22 (19,47)
III B	11 (9,73)
Subtipo histológico	
Carcinoma NST	69 (61,06)
Carcinoma invasor indiferenciado	20 (17,69)
Carcinoma lobulillar	19 (16,81)
Tipos especiales	5 (4,44)
Inmunofenotipos	
Luminal A	33 (29,2)
Luminal B	42 (37,17)
Luminal B Her	10 (8,85)
Her 2	9 (7,96)
Triple Negativo	19 (16,82)
Cirugía Axilar de Inicio	
BGC	103 (91,15)
LA	10 (8,85)
Esquemas de Quimioterapia	
Antraciclina y Taxanos	99 (87,62)
Basada en Antraciclina	3 (2,65)
Basada en Taxanos	11 (9,73)
Terapia anti-HER2	
Trastuzumab	9 (47,37)
Pertuzumab+Trastuzumab	10 (52,63)

Abreviaturas: NST: no special type; BGC: biopsia de ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar.

Análisis Estadístico

El resultado de la impronta citológica fue considerado como falso negativo si la impronta fue informada intraoperatoriamente como negativa y en el estudio diferido como positiva para metástasis. Los casos en los cuales la interpretación de la impronta citológica fue igual al estudio diferido se consideraron verdaderos negativos. Todas las improntas citológicas y estudios diferidos con H&E fueron realizados por la misma patóloga. La tasa de falsos negativos (TFN) fue calculada utilizando el número de improntas citológicas negativas totales como denominador. Se excluyeron los 3 casos en los que el GC no pudo ser identificado.

El promedio de seguimiento fue de 15 meses (2-63 meses).

RESULTADOS

De la base de datos de Instituto Ginecomamario (IGM) se seleccionaron 113 pacientes que recibieron neoadyuvancia y que fueron intervenidas quirúrgicamente entre 2015-2019. Del total de pacientes al finalizar la QTNA 103 (91,1%) cumplieron con los criterios para la realización de BGC, al 9% restante se le realizó LA de inicio.

Características Clínico-patológicas

La mediana de edad al momento de diagnóstico de las pacientes sometidas a BGC fue de 47 años (rango 29-78 años), con una mediana de tamaño tumoral por examen clínico de 5 cm. El 57,52% (n=65) presentó adenopatías palpables, de las cuales 36 (55%) fueron confirmadas mediante punción histológica. Las características clínico-patológicas se describen en la Tabla 1.

Cirugía Axilar

De las 65 pacientes que presentaron compromiso axilar al inicio (cN1), el 84,6% (n=55) experimentaron un downstaging axilar, convirtiéndose en candidatas a BGC, en las que persistieron positiva (n=10) se realizó LA. Las pacientes que se presentaron con axila negativa de inicio cN0/ycN0

Tabla N°2: Respuesta Completa Patológica según inmunofenotipo.

Inmunofenotipo	RCP Axilar		RCP en Mama	
	N	%	N	%
Todos	28/55	50,9	26/113	23
Luminales A	5/17	29,4	3/33	9,09
Luminales B	12/23	52,2	10/42	23,8
Luminales B her2 positivo	4/5	80,0	4/10	40
Her 2	3/5	60	6/9	66,6
Triple Negativo	3/5	60	3/19	15,78

Abreviaturas: RCP: respuesta completa patológica.

No se observó ninguna recurrencia axilar en el periodo de tiempo del estudio en las pacientes que tuvieron GC negativo en la biopsia intraoperatoria. En el grupo sometido a LA, dos pacientes presentaron recurrencia axilar.

(n=48) el 68,75% (n=33) no tuvo compromiso axilar, mientras que el 31,25% (n=15) si lo tuvo.

En las pacientes en quienes se realizó BGC, se obtuvo una tasa de identificación en general del 97,09% (n=103), al discriminar por cN0 y cN1 las tasas fueron de 97,9% y 94,4% respectivamente.

La tasa de sensibilidad de la impronta citológica fue de 87,5%, de especificidad de 100%, y la tasa de falsos negativos (TFN) de 7,69% (n=5); de ellos el 60% fue por micrometástasis, el 20% por macrometástasis y el 20% por ITC. No tuvimos casos de falsos positivos.

El promedio de ganglios centinelas extraídos fue 4 (rango 2-7). En tres pacientes (2,91%) no se logró identificar el GC, y se realizó LA.

Del total de pacientes a quienes se les realizó LA (n=47) el 65,96% (n=31) tuvo compromiso N1, el 25,53% (n=12) N2, el 4,26% (n=2) N3, y el 4,26% (n=2) no tuvo compromiso axilar. Solo en el 37,8% de los casos el GC fue el único comprometido.

A las pacientes a las cuales se les realizó LA de inicio por presentar en el examen físico adenopatías axilares palpables post neoadyuvancia (n=10), el 90% (n=9) tuvo compromiso ganglionar en el resultado por diferido. Esto permite calcular un valor predictivo positivo (VPP) del 90% para el examen físico.

Respuesta Completa Patológica (RCP)

De las pacientes con axila positiva de inicio, que negativizaron clínicamente post neoadyuvancia (cN1/ycN0) (n=55) el 38,18% (n=21) tuvieron resultado positivo en la biopsia intraoperatoria y se les realizó LA (Linfadenectomía axilar); otras 5 presentaron en el informe anatomopatológico por diferido macrometástasis, micrometástasis o ITC, en comité de mastología se decidió no intervenirlas quirúrgicamente nuevamente. En otra paciente (n=1) no se pudo identificar el GC, por lo que se realizó LA, con resultado por diferido positivo; por lo cual persistieron con axila positiva 27 pacientes. Del total de pacientes con compromiso axilar de inicio el 50,9% (n=28) negativizó axila (ypN0).

En cuanto a la respuesta patológica completa axilar, la mayor tasa de respuesta se observó en los tumores Luminales B Her 2 positivo 80%, Her 2 60% y triple negativo 60%. La tasa de respuesta completa patológica a nivel mamario fue del 23% (n=26) en general, siendo mayor en el inmunofenotipo Her 2, 66,6% (Tabla 2). Solo el 10,62% (n=12) tuvo RCP en mama y axila.

DISCUSIÓN

Actualmente, el desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia neoadyuvante (QTNA), la mejor comprensión de la biología tumoral y la correcta selección de pacientes han resultado en tasas cada vez mayores de negativización de ganglios axilares clínica o subclínicamente comprometidos, convirtiendo a un número creciente de pacientes en candidatas a BGC. Los estudios NSABP B-18 y B-27 mostraron que no hay diferencias significativas en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad entre QT adyuvante y neoadyuvante; sin embargo, sí demostraron que las pacientes que alcanzaban respuesta completa patológica (RCP) tenían mejor sobrevida que aquellas que no la alcanzaban.^{14,15} Esta utilización, cada vez más frecuente, plantea el interrogante sobre el óptimo manejo de la axila, especialmente en las pacientes que presentan compromiso de inicio.^{16,17}

Mamounas y col., en su trabajo obtuvieron una tasa de identificación de GC del 84,8%, comparable a los estudios que evaluaban GC previo a QTNA.¹⁸ Boileau y col. (SN-FNAC) obtienen una tasa de identificación de 87,6% y una TFN de 8,4% con el uso rutinario de inmunohistoquímica. Reportan además que pudieron evitar la LA en el 30% de las pacientes.⁷ En el estudio SENTINA, en el brazo C, se encontró una tasa de FN del 14,2% y demostró que la TFN está en relación con el número de GC examinados siendo: 24,3% con 1 GC, 18,5% con 2 GC y <10% con 3 o más GC; y con técnica de localización 16% con Tc solo en comparación con 8,6% con la técnica combinada con colorante.⁶ Similares hallazgos fueron reportados en el estudio ACOSOG Z1071, con una tasa de identificación de 92,9%, TFN de 12,5% con la extracción de un GC que disminuye a 9,1% con la remoción de al menos 3 GC, observan además una tasa de pCR de 41% en axila.² En el trabajo del Instituto A. Fleming Gonzalez Pereira y col. informan una tasa de identificación de 94,2% y una TFN de 5,2%.¹⁹ En nuestra experiencia el 84% de las pacientes con compromiso axilar de inicio experimentó downstaging axilar, convirtiéndose en candidatas a BGC; tuvimos

una tasa de identificación de 97,09% en general con la utilización de técnica combinada y extracción de 3 GC, la tasa de identificación fue aceptable tanto en pacientes cN0 y cN1 97,9% y 94,5% respectivamente. La importancia de la evaluación intraoperatoria es guiar la conducta quirúrgica; durante la cirugía el análisis del GC se puede realizar mediante diversas técnicas que incluyen: congelación, impronta citológica o inmunohistoquímica. Un análisis intraoperatorio del GC que sea rápido y preciso es de vital importancia para minimizar la necesidad de una segunda cirugía en pacientes con GC afectados por metástasis. Los métodos más utilizados son la impronta citológica y la congelación. La impronta citológica es comparable a la congelación intraoperatoria para la evaluación rápida del GC, con las ventajas de rapidez, costo reducido y mejor preservación de tejido.²⁰ Distintos estudios han comparado estos dos métodos, encontrando tasas similares de sensibilidad 74-79%, especificidad 94-100% y falsos negativos en pacientes tratadas con QTNA comparadas con pacientes sin QTNA.^{9,10,11} Grabenstetter y col., demostraron una sensibilidad de 84,6% y una tasa de falsos negativos con la congelación intraoperatoria de 5,4%, con una asociación estadísticamente significativa entre la TFN y el tamaño de la metástasis, el 79% de los falsos negativos debido a micrometástasis o ITC.²¹ En la serie de Bocanegra y col. por otro lado reportan TFN de 17,6% con impronta citológica, con sensibilidad de 61.8% y especificidad del 100%.²² Laws y col. reportan una TNF de 37.8% en la evaluación intraoperatoria mediante impronta citológica y congelación, siendo los falsos negativos más frecuentes en los casos de micrometástasis.²³ Con la impronta citológica en nuestra serie obtuvimos una sensibilidad de 87,5%, una especificidad de 100% y una tasa de falsos negativos de 7,69%; el 80% de ellos debido a la presencia de micrometástasis e ITC. Todos los casos de FN correspondían al inmunofenotipo Luminal B, concordando con lo reportado por Wong.²⁴ En cuanto a la tasa de Respuesta completa patológica (RCP) el 50,9% de las pacientes que se presentaron con compromiso axilar negativizó axila, lo que coincide con distintos trabajos, Mamtani y col. que informan que en su trabajo el 85% de las pacientes experimentaron downstaging axilar, y pudieron evitar la LA en 49% de las pacientes, con tasas de pCR más altas en los inmunofenotipos Her 2 y TN.²⁵; Nguyen y col. reportan una tasa de pCR de 45%.²⁶ En nuestro trabajo observamos altas tasas de RCP en los tumores Luminales B Her 2 positivos 80%, Her 2 60% y triple negativo 60%.

No pudimos identificar el GC en 2,91% (n=3) de las pacientes, a pesar de la utilización de doble método, concordando con lo reportado por el trabajo del Memorial Sloan Kettering Cáncer Center (MSKCC) que no pudieron identificar el GC en el 2% de las pacientes.²⁵

Observamos que las pacientes en las cuales el GC fue positivo en el estudio intraoperatorio, en el estudio diferido del vaciamiento axilar presentaron compromiso ganglionar de más de un ganglio no centinela (GNC), en su mayoría de 1-3 ganglios (63,83%), sólo en el 37,8% de los casos el GC fue el único comprometido, coincidiendo con el trabajo de Nguyen donde en el 34% de los casos el GC fue el único comprometido.²⁶ Desde el punto de vista biológico esto se podría interpretar de dos formas: como una pequeña población de células resistentes a la QT o un mayor volumen de enfermedad reducida por la QTNA. Actualmente el estándar de manejo de estas células viables post QTNA es la LA. El uso cada vez más frecuente de la BGC después de la QTNA ha llevado a preguntarse si un bajo volumen de enfermedad residual en el GC hace mandatorio la LA. Esto fue estudiado por Moo y col. y encontraron que el 59% de las pacientes con micrometástasis y el 63% con macrometástasis tuvieron compromiso en más de un GNC en el vaciamiento, llegan a la conclusión que un bajo volumen de enfermedad en el GC no es indicador de bajo riesgo de compromiso axilar, y es indicación de linfadenectomía axilar, incluso cuando es detectado en el estudio por diferido.²⁷ Por lo tanto, identificar la enfermedad residual axilar después de la QTNA, y reconocer su impacto adverso en el pronóstico provee de una oportunidad de considerar terapias adyuvantes adicionales, para mejorar los resultados de estas pacientes.

Con respecto a la recurrencia regional (RR), en nuestra serie no observamos recurrencia en el grupo sometido a BGC, y se presentaron sólo dos RR en el grupo tratado con LA, esto es concordante con lo hallado por Nguyen y col. en su casuística, donde se presentaron 3 RR en el grupo tratado con LA, y ninguna en el grupo BGC. En las 5 pacientes que presentaron compromiso ganglionar en el estudio diferido y en Comité de Mastología se decidió no re-intervenir quirúrgicamente la axila, ninguna presentó recurrencia axilar en un periodo de seguimiento de 15 meses en promedio.

Actualmente hay dos trabajos en curso que analizan de forma prospectiva y aleatorizada la necesidad o no de la radioterapia adyuvante axilar y su individualización basada en la respuesta al tratamiento después de la QTNA. El NSABP B51 que evaluará la omisión la RT en aquellas pacientes con axila clínicamente positiva que luego de la QTNA logran la BGC negativa²⁸; y el ensayo Alliance A 011202 que evaluará el rol de la LA en pacientes con cáncer de mama T1-3 N1M0 que tienen BGC positiva después de la QTNA, se estudiará la radioterapia (a la mama o la pared torácica y los ganglios) más la linfadenectomía axilar en comparación con la radioterapia sólo en esta población de pacientes.²⁹

Nuestro estudio cuenta con limitaciones a considerar al momento de interpretar nuestros resultados. Se trata de la experiencia prospectiva evaluada de manera retrospectiva en nuestra institución. Desde el año 2015 no se realiza LA si el GC es negativo en la evaluación intraoperatoria, por lo tanto, no pudimos analizar la tasa de falsos negativos del método. Por otro lado, nuestro estudio cuenta con las fortalezas de que todas las pacientes fueron operadas por el mismo equipo de mastólogos (todos acreditados por la SAM) utilizando la misma técnica quirúrgica, y los casos analizados por las mismas patólogas, disminuyendo la variabilidad inter-observador. Si bien no observamos ninguna recurrencia axilar en las pacientes con BGC, se necesita un mayor periodo de seguimiento para poder entender los patrones de la recurrencia regional en pacientes con axila positiva de inicio que tienen sólo BGC después de la QTNA.

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran que la BGC provee una adecuada estadificación de la axila post QTNA, independientemente del estado axilar al inicio (cN0-cN1). Una cuidadosa selección de las pacientes, y una metódica realización del procedimiento: utilización de técnica combinada y extracción de al menos 3 GC, permiten obtener tasas de identificación similares a las reportadas con BGC antes de la neoadyuvancia, dando la oportunidad de un downstaging axilar y evitando la morbilidad de la linfadenectomía. La evaluación del GC mediante impronta citológica es un método confiable para guiar las decisiones intraoperatorias. Un tema a ser estudiado es la importancia del estado axilar pre versus post QTNA, su relación con las recurrencias locorregionales y la necesidad de RT, los estudios en curso nos darán la respuesta a este interrogante.

REFERENCIAS

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. ◀
2. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014 Oct; 260(4): 608–616. ◀
3. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2884-9. ◀
4. Li JW, Mo M, Yu KD, et al. ER-poor and HER2-positive: a potential subtype of breast cancer to avoid axillary dissection in node positive patients after neoadjuvant chemo-trastuzumab therapy. *PLOS One*. 2014 Dec 11;9(12):e114646. ◀
5. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. ◀
6. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(7):609–618. ◀
7. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. ◀ ◀
8. Gimbergues P, Dauplat MM, Durando X, et al. Intraoperative imprint cytology examination of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2132-7. ◀
9. Komenaka IK, Torabi R, Nair G, et al. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):319-22. ◀ ◀
10. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):235-9. ◀ ◀
11. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Tsukamoto F, Kasugai T, Noguchi S. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1717-22. ◀ ◀
12. Hortobagyi g, Connolly j, D'orsi c, edge s, Mittendorf e, Rugo h, et al. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. 2018. p. 589-636. ◀
13. Burstein H, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, et al. Estimating the benefits of therapy for Early Stage Breast Cancer. The St Gallen International Concensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of Oncology* 30: 1541–1557, 2019. ◀
14. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of Clinical Oncology* 15, no. 7 (July 01, 1997) 2483-93. ◀
15. Bear H, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 22 (November 15, 2003) 4165-4174 ◀
16. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):549-555. ◀
17. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009 Dec;45(18):3124-30. ◀
18. Mamounas E, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer:

- Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2694-702. ◀
19. González Pereira S, Colo F, Ponce C, et al. Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados. Experiencia de 15 años Instituto Alexander Fleming. *Rev. argent. mastología ;* 38(138): 14-34, jul 2019. ◀
20. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H; Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2007;14(4):350-3. ◀
21. Grabenstetter A, Moo T, Hajiyeba S, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2019 Oct;43(10):1377-1383. ◀
22. Ronald Enrique Delgado-Bocanegra, Eduardo Camargo Millen, Cristina Moreira do Nascimento, Karine de Aguiar Bruno. Intraoperative imprint cytology versus histological diagnosis for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Aug 2;73:e363. ◀
23. Laws A, Hughes M, Hu j, et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019 Nov;26(12):3846-3855. ◀
24. Wong W, Rubenchik I, Nofech-Mozes S, et al. Intraoperative Assessment of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients Post-Neoadjuvant Therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2019; 18: 1533033818821104. ◀
25. Mamtani A, Barrio A, King T, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients with Histologically Confirmed Nodal Metastases: Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3467-3474. ◀
26. Nguyen T, Hoskin T, Day C, et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep;25(9):2596-2602. ◀ ◀
27. Moo T, Eldeweiss S, Hajiyeba S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1488-1494. ◀
28. Mamounas E, White J, Bandos H, et al. NSABP B-51/RTOG 1304: Randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWR-NRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_ suppl, TPS1141-TPS1141 ◀
29. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2013. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy (ALLIANCE A011202). *ClinicalTrials.gov:* NCT01901094. ◀

Pacientes octogenarias y cáncer de mama.

Experiencia en clínica breast y Hospital Italiano de La Plata.

*Micaela Abrego; Milagros Cerdá;
Ezequiel Pérez; Valeria Mendez;
Melisa Vivacqua; Micaela
Chiaramondia; Valeria Moliner;
Aldo Creton; Diego Valenzuela;
Francisco Terrier; Luis A. Barbera.*

RESUMEN

Introducción

En los últimos años se ha desarrollado una nueva preocupación sobre el cáncer de mama en pacientes mayores de 80 años, en particular, acerca de si estas pacientes están recibiendo el tratamiento adecuado acorde a sus comorbilidades y calidad de vida.

Objetivo

Analizar los tratamientos oncológicos instituidos en pacientes mayores de 80 años y su correlación con recomendaciones terapéuticas estándar acorde a subtipo tumoral y estadio de enfermedad.

Material y método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y descriptivo, en el que se analizaron 130 historias clínicas de pacientes mayores de 80 años con diagnóstico de cáncer de mama. Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica de la Clínica Breast y Hospital Italiano de La Plata, en el período que abarca enero de 2009 a diciembre de 2019.

Resultados

Más del 80% de las pacientes realizó punción percutánea como procedimiento diagnóstico. En un 86.92% se llevó a cabo tratamiento quirúrgico, predominando cirugía conservadora y radioterapia.

En las pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico, la hormonoterapia primaria constituyó la estrategia terapéutica definida en ateneo multidisciplinario.

Las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron: cáncer de mama temprano y subtipos luminales. Esto explica la baja utilización de quimioterapia adyuvante, primando la indicación de hormonoterapia en el 94.68% de las pacientes.

Conclusiones

La mayoría de las pacientes en nuestro estudio recibió tratamiento quirúrgico adecuado acorde a estadio y subtipo tumoral. No obstante, en un grupo no menor de pacientes se omitió tratamiento radiante y quimioterápico.

La terapia endocrina primaria es una alternativa terapéutica eficaz en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos no candidatas a intervención quirúrgica.

Las octogenarias deberían ser evaluadas de forma multidisciplinaria e individualizadas, con especial atención a comorbilidades y limitaciones. Dicho enfoque debe ser: quirúrgico, oncológico, psicológico y gerontológico; evitando sobretratamiento y subtratamiento.

Palabras Clave

Octogenarias. Cáncer de mama. Subtratamiento. Hormonoterapia.

ABSTRACT

Introduction

In recent years, new concern has raised about breast cancer in patients over eighty years of age, especially about whether these patients are receiving adequate treatment, according to their comorbidities and quality of life.

Objective

Analysing oncological treatments in patients over eighty years of age and its correlation with standard therapeutic recommendations, according to tumour subtype and stage of disease.

Material and method

A retrospective and descriptive observational study was carried out, in which 130 clinical records of patients of over eighty years of age with breast cancer were analysed. The data was obtained from the clinical record in Clínica Breast, and Hospital Italiano from La Plata, between January 2009 and December 2019.

Results

More than 80% of the patients were performed percutaneous puncture as a diagnostic procedure. In 86.92%, surgical treatment was carried out, predominantly conservative surgery and radiotherapy.

In patients who did not receive surgical treatment, primary hormone therapy was the therapeutic strategy defined in a multidisciplinary committee.

The most frequent clinical forms of presentation were early breast cancer and luminal subtypes. This explains the low use of adjuvant chemotherapy, prioritizing the indication of hormonal therapy in 94.68% of the patients.

Conclusions

Most patients in our study received adequate surgical treatment according to tumour stage and subtype. However, in a not smaller group of patients, radiation and chemotherapy treatment was omitted.

Primary endocrine therapy is an effective therapeutic alternative for hormone receptor-positive patients who are not candidates for surgical intervention.

Octogenarians should be evaluated in a multidisciplinary and individualized way, with special attention to comorbidities and limitations. This approach must be surgical, oncological, psychological and gerontological, avoiding overtreatment or undertreatment.

Key words

Octogenarians. Breast cancer. Undertreatment. Hormone therapy.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2000 y 2050 la población mayor a 80 años se incrementará casi cuatro veces.¹ Nuestro país se encuentra en una etapa de envejecimiento avanzado. Según el Censo 2010, el 10,2% de la población tiene más de 65 años y un 4.15% del total de la población son mujeres mayores de 80 años.

En Argentina, se presentan más de 21.000 casos al año de cáncer de mama, representando el 18% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos.² Alrededor del 50% ocurren en mujeres mayores de 65 años, alcanzando el 47% después de los 70 años, según la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER).³

Entre 2003-2007, se registraron 32.211 fallecimientos por cáncer de mama, 47,23% de cuyos casos fueron mayores a 70 años.⁴ Las pacientes ancianas con cáncer de mama, incluso si gozan de buena salud médica, son frecuentemente excluidas de los ensayos clínicos. Suelen no estar representadas, por ejemplo, en guías como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que excluye a pacientes mayores de 70 años, por no existir datos suficientes en estudios clínicos randomizados en el tratamiento de cáncer de mama con quimio-

terapia, sugiriendo contemplar comorbilidades previo a implementar un tratamiento.⁵

Las mujeres de 70 años tienen una esperanza de vida media de 15,5 años; una mujer de 80 años sana, de 8 años, y a los 90 años la expectativa es de 5 años.⁶ Es decir, la mitad de ellas vivirá mucho más tiempo y permanecerá expuesta durante el tiempo suficiente a riesgos potencialmente prevenibles de recaída y muerte específica.

Según Encuesta Nacional sobre calidad de Vida de Adultos Mayores, INDEC 2012, el 42,5% del total de las personas de 60 años o más, considera que su salud es buena. Al observar los resultados por grupos etarios, a medida que aumenta la edad, la autopercepción de la salud empeora; un 46,9% de las personas de 75 años o más considera que su salud es regular.⁷

El subtratamiento en esta población ha sido documentado en estudios previos, como el trabajo presentado por Martínez-Ramos y cols., al que haremos mención más adelante. A raíz de esto, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) publicaron recomendaciones para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. Aunque estas recomendaciones no informaron específicamente el rango de edad que abarcaba.⁸

El diagnóstico precoz, el avance de las técnicas diagnósticas, las terapias neoadyuvantes y adyuvantes, han incrementado la sobrevida global del cáncer de mama. Consecuentemente hoy en día las consultas de pacientes octogenarias se han multiplicado, a pesar de no estar incluidas en programas de screening. Sin embargo, al revisar la literatura sobre cáncer de mama en mujeres mayores y ancianas, rápidamente se hace evidente que los estudios analizaron pacientes de 60 a 70 años, en una enfermedad donde la mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico, está por encima de los 65 años.⁹

En los últimos años se ha desarrollado una nueva preocupación sobre cáncer de mama en pacientes octogenarias, en particular, acerca de si estas pacientes están recibiendo el tratamiento adecuado, acorde a sus limitaciones y calidad de vida. Es por esto que se recomienda la participación del geriatra para estimar la esperanza de vida, identificar y guiar el manejo de comorbilidades, reduciendo así el riesgo de sobretratamiento y subtratamiento.

OBJETIVO

Objetivo Primario

Analizar los tratamientos oncológicos instituidos en pacientes mayores de 80 años y su correlación con recomendaciones terapéuticas estándares acorde a subtipo tumoral y estadio de enfermedad.

Objetivo Secundario

- Identificar los diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos instaurados.
- Reconocer eventos adversos y complicaciones derivados del tratamiento quirúrgico, de las terapias neoadyuvante y adyuvante instituidas.
- Analizar los motivos de omisión de tratamientos oncológicos estándares.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y descriptivo, en el que se analizaron 130 historias clínicas de pacientes mayores de 80 años con diagnóstico de cáncer de mama. Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica digital de la Clínica Breast, e Historia Clínica electrónica del Hospital Italiano de la ciudad de La Plata, en el período que abarca enero de 2009 a diciembre de 2019.

Se consideraron para el análisis las siguientes variables:

- Edad al momento del diagnóstico (rango de 80 a 99 años).
- Biopsia percutánea mamaria.
- Presencia o ausencia de compromiso axilar al momento diagnóstico.
- Biopsia de adenopatía axilar, en el caso correspondiente y resultado asociado.
- Cirugía mamaria previa.
- Tipo de cirugía mamaria (Cirugía conservadora o Mastectomía).
- Tipo de cirugía axilar (biopsia de ganglio centinela o vaciamiento ganglionar axilar).

- Subtipo tumoral según perfil inmunohistoquímico y grado histológico.
- Estadío (0, I, II y III) anatomopatológico y clínico en el caso correspondiente.
- Indicación de radioterapia.
- Hormonoterapia primaria en pacientes no quirúrgicas.
- Tratamiento neoadyuvante (quimioterapia u hormonoterapia).
- Tratamiento adyuvante (hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia).

El estadio anatomopatológico y clínico se determinó según TNM octava edición.

Las pacientes fueron estratificadas acorde a: antecedente de cirugía por cáncer de mama, tipo de tratamiento quirúrgico, terapia neoadyuvante (hormonal, quimioterapéutico) y adyuvante (hormonal, quimioterapia y rayos). Las complicaciones que derivaron en la suspensión del tratamiento fueron consideradas.

Se excluyeron pacientes metastásicas y hombres con diagnóstico de cáncer de mama.

La evaluación estadística se realizó utilizando el programa SPSS STATISTICS, a partir del cálculo de cada variable. Los datos fueron analizados por comparación porcentual.

RESULTADOS

Incidencia

Sobre un total de 4676 pacientes tratadas por cáncer de mama, se identificaron 130 historias clínicas de pacientes mayores a 80 años con diagnóstico de cáncer de mama, en el periodo que abarca enero de 2009 a diciembre de 2019 en Clínica Breast y Hospital Italiano de La ciudad de La Plata. El grupo poblacional incluye un rango de 80 a 99 años con una media de 86.85 años.

En lo que refiere a la incidencia de cáncer de mama en pacientes octogenarias, ésta se ha mantenido estable durante el período en estudio, con una media anual de 3,11%.

Gráfico 1. Biopsia percutánea mamaria.

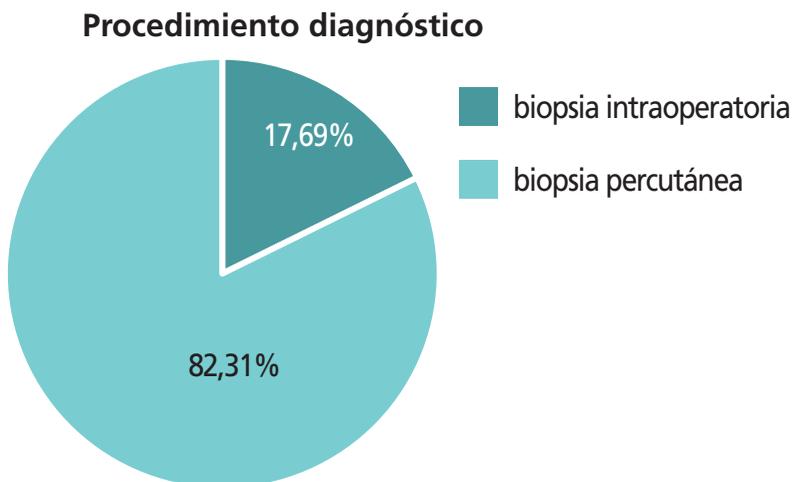
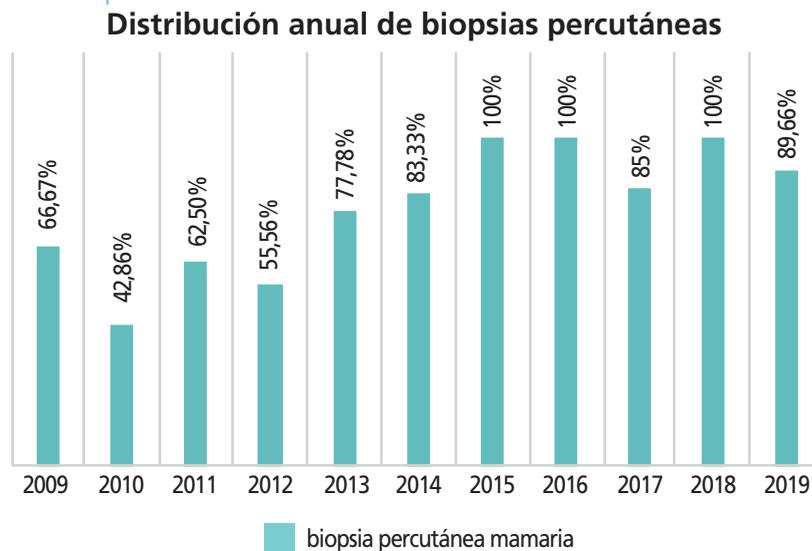


Gráfico 2. Distribución anual de biopsias mamarias percutáneas.



Procedimiento diagnóstico

La biopsia percutánea mamaria constituyó el procedimiento diagnóstico más utilizado (82,31%; 107/130) (Gráfico 1). Este dato fue comparativamente menor al 96% de punciones percutáneas realizadas en pacientes con cáncer de mama menores de 80 años, en el mismo período de tiempo evaluadas en nuestra institución. Un 77,69% realizó Core-Biopsy, mientras que un 2,31% realizó Mammotome. El 2,31% de las pacientes consultaron con resultados de otros centros (punción aspiración con aguja fina (PAAF) (n=1), punch de piel (n=1), y examen citológico de secreción por pezón (n=1)). Un 17,69% (23/130) realizó biopsia intraoperatoria de la lesión confirmando carcinoma mamario por congelación. En el gráfico 2 se puede observar la distribución anual de biopsias percutáneas.

Respecto al compromiso ganglionar axilar al momento diagnóstico, un 8,46% (11/130) presentó axila clínica y/o ecográficamente positiva (Tabla 1). De éstas, un 72% (8/11) realizó core biopsia del ganglio axilar (Tabla 2). En el total de las muestras fue confirmada la infiltración carcinomatosa.

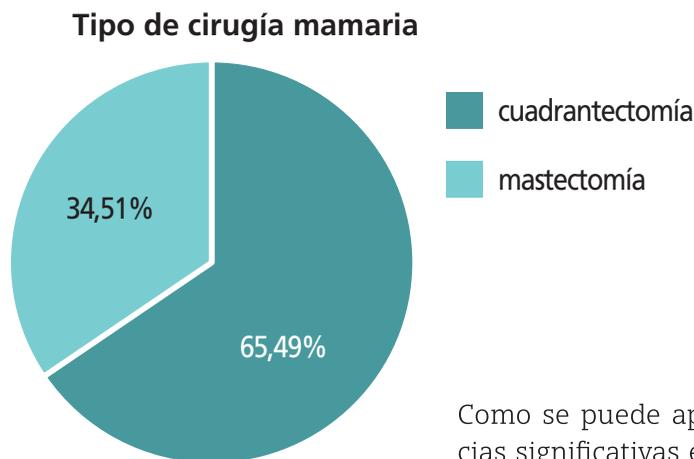
Tabla 1. Estado ganglionar axilar al momento diagnóstico

Estado ganglionar axilar	Total
Negativa	91,54%
Positiva	8,46%
Total	100%

Tabla 2. Core-Biopsia ganglionar en axila positiva

Biopsia axilar	Pacientes	Total
Si	8	72,73%
No	3	27,27%
Total	11	100%

Gráfico 3. Tipo de cirugía mamaria.



Selección de pacientes para cirugía

Las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico fueron el 86,92% (113/130). La cirugía conservadora predominó sobre la mastectomía (65,49% vs 34,51% respectivamente) (Gráfico 3).

El 13,08% (17/130) de las pacientes no realizó tratamiento quirúrgico. Un caso por comorbilidad severa (estenosis aórtica) (n=1); el resto de las pacientes por rechazo personal o familiar a la propuesta quirúrgica (n=16).

Como se puede apreciar en la tabla 3, no se identificaron diferencias significativas en el tipo de cirugía realizada, durante el período comprendido entre 2009 a 2014 y de 2014 y 2019. Predominando la cirugía conservadora sobre mastectomía en ambos períodos.

Tabla 3. Tipo de cirugía por intervalo de tiempo

Período años	Cirugía conservadora	Mastectomía	Total
2009-2014	29,02%	18,04%	47,06%
2015-2019	36,47%	16,47%	52,94%
Total	65,49%	34,51%	100%

Tabla 4. Cirugía axilar

Cirugía axilar	Total
BGC	72,16%
VAC	24,74%
NO	3,09%
Total	100%

Tabla 5. Compromiso ganglionar axilar en VAC

Compromiso ganglionar	Pacientes	Porcentaje
Positivo	22	78,57%
Negativo	6	21,43%
Total	28	100%

Del total de pacientes estudiadas, un 3,85% (5/130) recibió cirugía por cáncer de mama previo. La mayoría (n=4) en la mama contralateral, tratadas con cirugía conservadora, radioterapia locorregional y hormonoterapia, la restante presentó carcinoma en la mama homolateral (recidiva).

En lo que respecta a cirugía axilar, el 72,16% (81/113) realizó biopsia de ganglio centinela (BGC). Se instauró vaciamiento ganglionar axilar (VAC) en el 24,74% (28/113) de los casos. De éstos, un 78,57% (22/28) presentó compromiso ganglionar axilar en el informe de anatomía patológica y, un 21,43% (6/28) axila negativa. (Tabla 4 y Tabla 5)

El 3,09% (4/113) de las pacientes operadas no realizó cirugía axilar. Tres pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ; y una paciente con carcinoma papilar invasor rechazó una nueva intervención.

Gráfico 4. Subtipo tumoral según perfil inmunohistoquímico.

Subtipo tumoral según perfil inmunohistoquímico

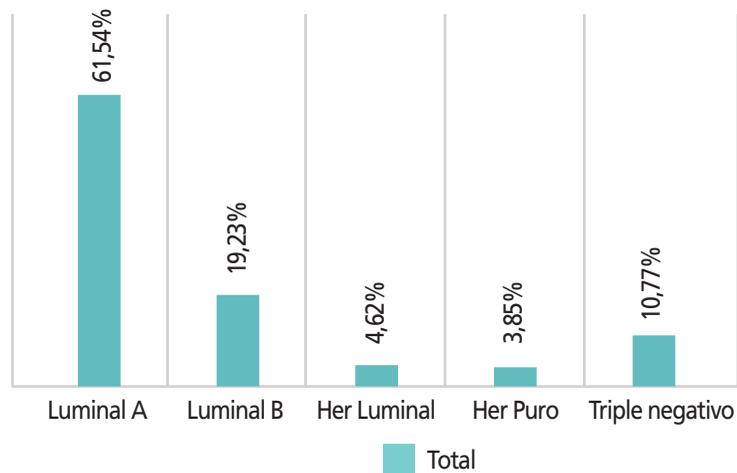


Gráfico 5. Estadio Anatomopatológico.

Estadio Anatomopatológico



Tabla 6. Distribución por tamaño tumoral

Tamaño tumoral	Total
T1	60%
T2	36,92%
T3	3,08%
Total	100%

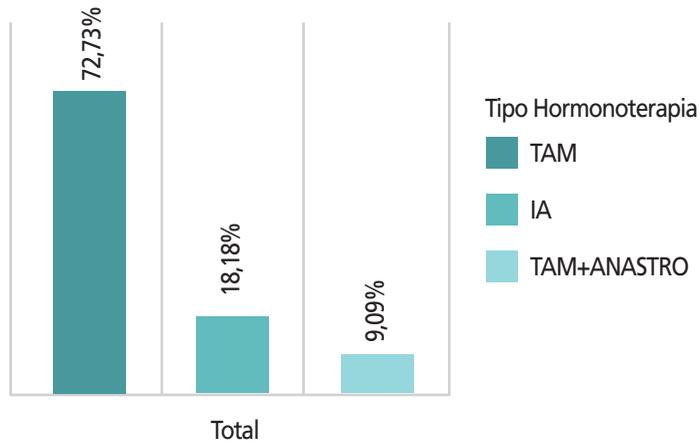
Estadificación y subtipo tumoral

La distribución tumoral acorde a perfil inmunohistoquímico fue: 61,54% Luminal A, 19,23% Luminal B (tomando como punto de corte $ki67 > 20$), 10,77% triple negativo, 4,62% HER Luminal, y 3,85% HER puro (Gráfico 4).

La distribución porcentual acorde a estadio tumoral anatomopatológico fue: 59,46% estadio IA; 14,41% estadio IB; un 10,81% estadio IIA; 3,60% estadio IIB y IIIB; 2,71% estadio IIIA y finalmente; un 4,50% estadio 0 (carcinomas in situ) (Gráfico 5). En la tabla 6 se puede identificar la distribución acorde a tamaño tumoral.

Las pacientes en las que no se efectuó tratamiento quirúrgico, la estadificación tumoral fue basada en métodos clínicos, imagenológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos. Los distintos estadios de presentación fueron: estadio IA (52,63%), estadio IB (42,11%) y estadio IIA (5,26%).

Gráfico 6. Hormonoterapia neoadyuvante

Hormonoterapia neoadyuvante**Tratamiento neoadyuvante**

En este análisis observamos que el 27,69% (36/130) de las pacientes realizaron tratamiento neoadyuvante. En un 2,31% (n=3) se llevó a cabo quimioterapia neoadyuvante. El 25,38% (33/130) realizó neoadyuvancia hormonal. Un 13,08% (17/130) inició hormonoterapia primaria por rechazo a la propuesta quirúrgica inicial.

Respecto al grupo de pacientes con hormonoterapia neoadyuvante, un 72,73% realizó terapia con Tamoxifeno, 18,18% Inhibidores de Aromatasa (IA) (Anastrozol o Letrozol), un 9,09% Tamoxifeno por 5 años y rotación ulterior a IA (Gráfico 6).

Como se mencionó previamente, el 2,31% (n=3) realizó quimioterapia neoadyuvante. De las pacientes HER2 Luminal (n=2), una realizó neoadyuvancia con taxanos y trastuzumab y otra, con taxanos, trastuzumab y pertuzumab. Se eligió paclitaxel semanal por sobre docetaxel acorde a mejor perfil de toxicidad. Una paciente con tumor subtipo triple negativo realizó 4 ciclos de antraciclinas y 10 ciclos de taxanos, suspendiendo por neuropatía grado III.

Respecto a la respuesta a tratamientos neoadyuvantes, un 12,12% (4/33) de las pacientes que realizaron hormonoterapia neoadyuvante tuvieron respuesta clínica completa (RCC). Ninguna paciente tuvo respuesta patológica completa (RPC) posterior a neoadyuvancia (hormonal o quimioterapia).

Tabla 7. Hormonoterapia adyuvante

Hormonoterapia	Luminal A	Luminal B	Her Luminal	Total
Si	68,09%	21,28%	5,32%	96,68%
No	5,32%	0,00%	0,00%	5,32%
Total	73,40%	21,28%	5,32%	100%

Tratamiento adyuvante

El 94,68% (105/111) de las pacientes con receptores hormonales positivos realizó hormonoterapia adyuvante. Solo 5,32% (6/111) de las pacientes, rechazó el tratamiento hormonal (Tabla 7).

Tabla 8. Quimioterapia adyuvante por subtipo tumoral

Quimioterapia	Luminal A	Luminal B	Her2 Luminal	Her2 Puro	Triple negativo	Total
Si	0,88%	0,00%	0,88%	3,54%	2,65%	7,96%
No	60,18%	17,70%	3,54%	0,88%	9,73%	92,04%
Total	61,06%	17,70%	4,42%	4,42	12,39%	100%

Tabla 9. Indicación de RTPM

Indicación de RTPM			
RTPM	NO	SI	Total
Si	0,00%	17,95%	17,95%
No	74,36%	7,69%	82,05%
Total General	74,36%	25,64%	100%

El 67% realizó Tamoxifeno, 27,47% Anastrozol, 3,30% hormonoterapia secuencial (TAM+IA), y 2,20% Exemestane.

En el 7,96% (9/113) de las pacientes se llevó a cabo quimioterapia adyuvante. (Tabla 8). Cinco pacientes con subtipo tumoral HER2 realizaron taxanos y trastuzumab (n=5). Una paciente con subtipo tumoral luminal A realizó antraciclinas y taxanos (n=1). Dos pacientes con subtipo triple negativo realizaron CMF por 6 ciclos (n=2) y, una paciente inició antraciclinas por 4 ciclos y taxanos por 8 ciclos, suspendiendo por neuropatía grado III (n=1). Del total de pacientes que recibieron taxanos, 14,48% (1/7) suspendió por toxicidad.

El 77,03% (56/74) de las pacientes con cirugía conservadora realizó radioterapia (RT). El 17,95% (7/39) de las pacientes realizó radioterapia postmastectomía (RTPM). Un 7,69% (3/39) con indicación teórica de RTPM no la realizaron (Tabla 9). No se informaron casos de suspensión de RT por intolerancia o efectos adversos. La omisión de RT fue discutida previamente en ateneo multidisciplinario, en el que se evaluó riesgo-beneficio del tratamiento y decisión individual en cada paciente.

Para finalizar, el 60,77% de las pacientes completó el tratamiento estándar estipulado para estadio tumoral y perfil inmunohistoquímico, acorde a recomendaciones terapéuticas en pacientes postmenopáusicas.

DISCUSIÓN

La mejora tecnológica en los métodos de detección, la disponibilidad de técnicas mínimamente invasivas, mayor acceso a la salud, aumento de la expectativa de vida de la población general son posibles factores que influyen en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes octogenarias.

Haciendo referencia a los procedimientos diagnósticos, el 82,31% de las pacientes octogenarias realizó punción percutánea mamaria. La utilización de técnicas percutáneas se ha incrementado en los últimos 5 años en relación a la necesidad de definir el subtipo tumoral previo a determinar una estrategia terapéutica. A pesar de esto, resultó comparativamente inferior al 96% de punciones realizadas en pacientes menores de 80 años en nuestra institución en el mismo período.

Las pacientes que presentaron antecedente de cirugía previa por cáncer de mama fue del 3,85%, similar a la reportada en la serie de Ursino y cols (3,6%).¹⁰

El 86,92% de las pacientes en nuestro estudio recibieron tratamiento quirúrgico. Esta cifra fue superior al 55,46% de pacientes operadas en la serie de Matei Dordea y cols. (realizado entre 1998 y 2005).¹¹ Bastiannet y cols. demostraron que la edad es un factor determinante y, en varias ocasiones único en la toma de decisiones terapéuticas, más que el efecto de las comorbilidades.¹²

La edad cronológica no debería constituir el factor primordial al momento de instaurar o rechazar un tratamiento. Precisamente por este motivo se han desarrollado herramientas como por ejemplo, la clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), para la evaluación prequirúrgica. Consideramos que la evaluación multidisciplinaria, como unidad de mastología, nos ha permitido optar por un tratamiento quirúrgico en mayor número de pacientes que en los estudios mencionados.

Llombart-Cussac y cols. señalan que las pacientes ancianas, presentan elevadas tasas de mastectomía respecto a cirugía conservadora.¹³ Contrariamente, se evidenció un mayor número de cirugía conservadora respecto de la mastectomía en nuestro análisis (65,49% vs 34,51%). Si bien no se evidenciaron diferencias significativas en el tipo de cirugía, a lo largo del período estudiado, pudo identificarse un ligero incremento del 7% en cirugías conservadoras en los últimos 5 años. Esto podría reflejar un incremento en el interés cosmético y preservación de la imagen corporal por parte de las pacientes y del equipo tratante. Resultados similares se hallaron con la serie Abreu y cols.; el 64% de las pacientes mayores de 80 años realizó cirugía conservadora y, el 35% de las pacientes mastectomía.

En cuanto a la cirugía axilar, en nuestra serie el 72,16% de las pacientes realizó BGC; 24,74% VAC, mientras que en el 3,09% no se estudió la axila. En el estudio de Abreu y cols., el 34% de las mujeres mayo-

res de 80 años realizó BGC, 37% realizó VAC y, 25% no recibió cirugía axilar.

David Martínez-Ramos y cols. exponen un alto porcentaje de pacientes mayores de 80 años con estadios localmente avanzados (55% en estadio II y 18% en estadio III).¹⁴ En contraposición a lo expuesto, un 73,81% de las pacientes en nuestra serie fueron diagnosticadas en estadio I, 14,41% en estadio II y solo 7,21% en estadio III. La utilización de métodos diagnósticos rutinarios en nuestra población probablemente contribuya a la detección de cáncer de mama en estadios más precoces.

El 13,08% de las pacientes rechazó la cirugía; proponiéndose hormonoterapia primaria como estrategia terapéutica. Macaskill EJ y col. y, Spring L y cols., demostraron excelentes respuestas a terapia endocrina primaria, principalmente en pacientes ancianas con gran volumen tumoral o enfermedad localmente avanzada, subtipo luminal y HER negativos.^{15,16}

En nuestra cohorte se registró un 12,12% (4/33) de RCC en el grupo de pacientes que realizó hormonoterapia neoadyuvante. E.Alba y cols. describió tasas de remisión clínica completa con hormonoterapia neoadyuvante de 6% (3/48).¹⁷

Los subtipos luminales A y B representan más del 70% de las neoplasias malignas mamarias en pacientes mayores de 65 años.¹⁸ Esto se constató en nuestra muestra, representando el subtipo luminal un 80,77% de los casos siendo: luminal A 61,54% y luminal B 19,23%. Un 94,68% de las pacientes con receptores hormonales positivos de nuestra serie realizaron hormonoterapia adyuvante; esto superó los porcentajes publicados en la literatura, 69,3% en la serie Abreu y cols., y 87% en la serie Ilzarbe y cols.

En el estudio SENORA, un 62% de las pacientes ancianas recibieron quimioterapia adyuvante, teniendo en cuenta que un 26% de estas pacientes se presentaron en estadio III al momento del diagnóstico.¹⁹ En contraposición, sólo un 7,96% de nuestras pacientes realizó quimioterapia adyuvante. Resulta de suma importancia destacar que en nuestra serie más del 80% de los casos se presentó en estadios tempranos (I y II).

Tal como se puede apreciar en la serie de Loibl S, von Minckwitz G y cols. (media de edad de 67 años), un 9% de las pacientes realizó quimioterapia adyuvante con taxanos. Un 18,7% de las pacientes que recibieron taxanos suspendió por toxicidad, arrojando resultados si-

milares a los observados en nuestro centro (14,28%).²⁰ No obstante el 85% logró completar el tratamiento, por lo que la edad per se no debe ser considerada un factor determinante en la toma de decisiones.

La mayoría de las pacientes con tumores subtipo HER2 recibieron quimioterapia con taxanos y trastuzumab. No existen ensayos clínicos disponibles para la monoterapia con trastuzumab en pacientes no candidatas a quimioterapia. Sin embargo, en el consenso de St Gallen de 2011 se estableció que, para este subgrupo de pacientes, la administración de trastuzumab resulta una opción razonable.²¹

En los últimos años se ha debatido sobre el posible impacto que la RT adyuvante podría tener en la calidad de vida de pacientes ancianas con cáncer de mama.²² La utilización de RT en las pacientes octogenarias de nuestro estudio, fue inferior a la descrita en la literatura: 77,03% en mujeres con cirugía conservadora y, 17,95% RTPM. En el estudio SENORA un 81% realizó RT posterior a cirugía conservadora y un 55% RTPM. Estas diferencias explican al comparar el tamaño tumoral de ambas muestras, donde en la serie de TMK-Group el 46% se presentó con tumores mayores a 5 cm (T3) mientras que el 60% de nuestras pacientes se presentó con tumores menores a 2 cm (T1). Valassiadou demostró que la radioterapia podría omitirse luego de cirugía conservadora en mujeres mayores de 70 años.²³ En nuestra serie en un 22,97% de las pacientes con cirugía conservadora se omitió la RT. Esta conducta fue definida en ateneo multidisciplinario, habiendo evaluado riesgo-beneficio de la radioterapia en este grupo etario. Tasarova y cols. señala que no se ha descrito un aumento importante en toxicidad de RT en mujeres mayores con cáncer de mama.²⁴ No se registraron casos de suspensión de RT en nuestras pacientes, o detrimento de las actividades de la vida diaria secundaria al tratamiento radiante.

El 60,77% de nuestras pacientes completó el tratamiento estándar estipulado para el correspondiente estadio tumoral y perfil inmunohistoquímico, acorde a las recomendaciones terapéuticas en pacientes postmenopáusicas. Esto resultó comparativamente superior al estudio documentado por Van Leeuwen de MD Anderson Cancer Center, en el que se documentó que un 43% de los pacientes completó el tratamiento indicado para el estadio de la enfermedad.²⁵

CONCLUSIÓN

La decisión de efectuar o no un tratamiento en pacientes mayores de 80 años con cáncer de mama, suele estar impulsado solo por la edad cronológica. La preferencia de las pacientes, las comorbilidades y la potencial toxicidad del tratamiento deberían guiar las decisiones de manejo. Resulta de crucial importancia la monitorización exhaustiva, con una pronta intervención ante la presencia de complicaciones del tratamiento instaurado.

Más de un 80% de las pacientes de nuestro estudio recibió el tratamiento quirúrgico adecuado a estadio y subtipo tumoral. Solo en un grupo minoritario de pacientes, la presencia de comorbilidades constituyó un impedimento real para limitar la decisión terapéutica.

La eficacia de los tratamientos oncológicos ha permitido aumentar aún más la sobrevida de las pacientes. La quimioterapia es factible en pacientes mayores de 70 años, pero mayor edad, comorbilidades y limitaciones, se traducen en reducción de dosis, pausas y suspensión del tratamiento.²⁶

Un subgrupo de pacientes obtuvo respuesta clínica completa con hormonoterapia primaria. Por lo que debería considerarse una alternativa terapéutica eficaz en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos no candidatas a intervención quirúrgica.²⁷

Un importante porcentaje de pacientes recibió RT posterior a la cirugía. Si bien se requieren más estudios para evaluar el impacto del tratamiento radioterapéutico en este grupo etario, en nuestra serie no constituyó un factor detrimental en la calidad de vida de las pacientes.

A nivel mundial no existen programas de screening de cáncer de mama en pacientes mayores a 70 años. Se debe remarcar que, la importancia de la realización de procedimientos diagnósticos rutinarios en este grupo etario no solo radica en la detección precoz del cáncer de mama, sino que también permitiría reducir la necesidad de quimioterapia.

Podemos concluir que las octogenarias constituyen un grupo heterogéneo de pacientes. Deberían ser evaluadas de forma multidisciplinaria e individualizadas, con especial atención a comorbilidades y limitaciones. Dicho enfoque debe ser: quirúrgico, oncológico, psicológico y gerontológico; evitando sobretratamiento y subtratamiento.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento. Madrid; abril de 2002 ◀
2. Viniestra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe final julio 2010: Diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales ◀
3. Crivellari D, Aapro LR, Von Minckwitz G, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25(14): 1882-1890 ◀
4. Dirección de Estadística e Información en Salud, Ministerio de Salud de La Nación ◀
5. Paula Eleonora Qualina Abreu, Sofía González Pereira, et al. Carcinoma de mama en pacientes mayores de 70 años. Presentación clínica, características histopatológicas y abordaje terapéutico en la República Argentina. *Rev Arg Mastol*; 2019; 38 (140), 58-81 ◀
6. Ilzarbe MF, Lorusso C, Orti R, Corrao F, Allemand C, Pesce K, et al. Pacientes mayores de 80 años operadas por cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2011; 30 (108): 320-334 ◀
7. Citado en Estructura demográfica y envejecimiento poblacional en Argentina (1998): Serie Análisis Demográfico N° 14, INDEC, Argentina ◀
8. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the international society of geriatric Oncology (SIOG) and European society of breast cancer specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13:e148e60 ◀
9. Albrand G, Terret C. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging* 2008; 25(1):35e45. ◀
10. Ursino AS, Crosbie ML, D'Imperio N et al. Cáncer de mama en pacientes mayores de 80 años. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(114): 21-31 ◀
11. Matei Dordea, Rhys Jones, Andrea Pujol Nicolas, et al. Surgery for breast cancer in the elderly. How relevant? *The Breast* 20 (2011) 212-214 ◀
12. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van den Water W, Porielje JEA, et al. Breast cancer in the elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* April 2010; 29. ◀
13. Llombart-Cussac A, Guerrero A, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol* (2012) 14:125-131 ◀
14. David Martinez-Ramos, Laura Simon-Monterde, Raquel Queralt Martin, et al. Breast cancer in octogenarian. Are we doing our best? A population registry based study. *The Breast* 38 (2018) 81-85. ◀
15. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1081-88. ◀
16. Laura M. Spring, MD; Arjun Gupta, MD; Kerry L. Reynolds, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1477-1486 ◀
17. E. Alba1, L. Calvo2, J. Albanell et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology* 0: 1-6, 2012 ◀
18. Mahillo Ramos E, Llombart Cussac A, Ruiz Simón A et al (2005) Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997) *Investigación Clínica y Farmacéutica* 2:1697-2554 ◀
19. Fietz T, Zahn M-O, Kohler A, et al. Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(2):567-78. ◀
20. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, et al. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R77. ◀
21. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47. ◀
22. Arraras JI, Manterola A, Asin G, et al. Quality of life in elderly patients with localized breast cancer treated with radiotherapy. A prospective study. *The Breast* 2016; 26: 46-53. ◀

23. Valassiadou K, Morgan DA, Robertson JF, Pinder SE, Cheung KL. Successful management of elderly breast cancer patients treated without radiotherapy. *World J Surg Oncol* 2007; 5:62–6. ◀
24. Tesarova Petra. Breast cancer in the elderly-Should it be treated differently? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2012 Jul 15;18(1):26-33. ◀
25. Van Leeuwen B, Rosenkranz K.M, Lei Fen L. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. e Department of Surgical Oncology, MD Anderson Cancer Center. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 79 (2011) 315–320 ◀
26. Garg P, Rana F, Gupta R, Buzaianu EM, Guthrie TH. Predictors of toxicity and toxicity profile of adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients. *Breast J* 2009; 15: 404–08. ◀
27. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1025–29. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Felicitaciones al grupo porque es un trabajo muy prolijo y bien ordenado. Además hay pocas publicaciones para un grupo que es un 3%, una incidencia muy baja. Pero es un 3% que casi están excluidas de las guías. Generalmente suelen ser subtratadas, por esta razón son bienvenidas estas publicaciones, para equilibrar y, como bien decís, para evitar los subtratamientos a los que tendemos y también los sobretratamientos.

Considero que tienen muy buenos indicadores. Un 82% de punciones percutáneas, un 86% de tratamiento quirúrgico, de ellas 65% con tratamiento conservador y de ellas 25% con linfadenectomía axilar. Del 77% de los tratamientos conservadores recibieron radioterapia en un grupo de pacientes mayores de 80 años, incluso 17% de radioterapia post mastectomía, en aquellas que fueron mastectomizadas, 8% de ellas, recibieron quimioterapia. Siendo que el subtratamiento es tan frecuente y es lo que tendemos a hacer, aunque no deberíamos hacer, por temor a complicaciones y viendo la alta adherencia que tuvieron ustedes en los tratamientos con respecto a otros estadios similares en pacientes más jóvenes y además dado que fue uno de los objetivos secundarios del trabajo de ustedes ¿Qué análisis hicieron sobre las complicaciones, la morbilidad o mortalidad de todos los tratamientos (cirugía, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia)? Vos mencionaste que sólo dos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento sistémico por toxicidad, pero ¿Qué otro análisis de complicaciones de todos los tratamientos ha tenido, la radioterapia, la cirugía, mortalidad?

Dra. Abrego: En realidad, la radioterapia no fue informada en el trabajo porque no hubo complicaciones, por lo menos informadas en las historias clínicas de las pacientes, ya sea de la hormonoterapia o la radioterapia. Sí suspendieron el tratamiento las dos pacientes que presentaron toxicidad a los taxanos hacia finales del tratamiento. Una en el noveno ciclo y la otra en el décimo ciclo. En ambas pacientes fue informado por neuropatía grado 3.

De hecho, una de las pacientes había realizado antraciclinas y taxanos, toleró las antraciclinas pero presentó la neuropatía grado 3 hacia finales de los taxanos.

Dr. Cassab: Este es un trabajo de una línea de pacientes que me toca de cerca, porque lo vivo a diario en mi hospital. Trabajo en el Milstein, que se dedica exclusivamente a pacientes mayores. Muchas veces hacemos este tipo de disquisiciones, tenemos reuniones multidisciplinarias donde evaluamos bien a cada paciente en particular. Así como uno hace los estudios a medida en las pacientes jóvenes, también debemos hacerlos en el otro extremo de la vida. Nos ponemos a pensar en las dificultades que implica para una paciente mayor de 80 años, que viene acompañada, a quien le suele costar mucho hacer tratamientos a diario, como sería la radioterapia, en el cual hay que ir todos los días acompañada y a veces es dificultoso, incluso para toda la familia. Muchas veces nos plantean si no es mejor hacer la mastectomía que el tratamiento conservador. Quería consultarles si a la hora de decidir un tratamiento conservador (que sabemos que tiene que ir seguido de radioterapia) hacen algún tipo de disquisición entre si la mama es derecha o es izquierda, teniendo en cuenta que son pacientes mayores, por la mayor morbilidad, porque sabemos que se irradia la zona del corazón, por esas cuestiones.

Otra de las preguntas que quería hacerles es si a las pacientes con HER positivo, pensaron en hacerles tratamientos con herceptin, trastuzumab, o si directamente lo descartaron por la mayor toxicidad que tiene este grupo a nivel cardíaco.

La tercera consulta, para pensarla nomás, una vez que estén los estudios del SOUND, (creo que ya hay resultados preliminares), si en este tipo de pacientes no se podría obviar el estudio o la exploración axilar, ya sea a través del ganglio centinela o la linfadenectomía, siempre y cuando se cuente con una axila clínicamente negativa y con una ecografía que no muestre lesiones en el ganglio, o si lo

muestra hacer una punción y si esta es negativa, abandonar el estudio axilar.

Dra. Abrego: La primera pregunta era sobre la radioterapia, si se hacía alguna disquisición entre si era derecha o izquierda. En principio no, pero como dije durante la presentación, los casos son discutidos en ateneo multidisciplinario y siempre está la radioterapeuta, así que siempre es discutido y se tienen en cuenta todas estas cosas.

Después, respecto a las pacientes con perfil HER, sí tenemos. De hecho, tenemos 5 pacientes de este grupo que realizó quimioterapia con taxanos y trastuzumab. Así que sí lo tenemos en cuenta para el tratamiento de quimioterapia en pacientes HER. Finalmente, ojalá podamos obviar sobre todo los vaciamientos ganglionares axilares en este grupo de pacientes si no tienen indicación, porque de hecho, justamente, en nuestro trabajo hubo un subgrupo de pacientes que estuvo sobretratado y recibió vaciamiento teniendo ganglios finalmente negativos. Entonces sería importante tener los resultados del SOUND como para poder avanzar en esto.

Dr. Cassab: ¿Está estudiado cuánto beneficio le hacemos a este grupo etario mayor de 80 años haciéndole taxanos o trastuzumab? ¿Cuánto beneficio le agregamos a una sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global? ¿Tenés ese porcentaje? Yo creo que es mínimo.

Dra. Abrego: No lo tengo. La pregunta más que nada creo que es ¿Qué hacemos con esas pacientes de 80 años que no tienen comorbilidades importantes que nos contraindiquen el tratamiento y si estamos dejando progresar una enfermedad por el solo hecho de no querer indicarle la quimioterapia.

Dr. Cassab: Igualmente, vos aclaraste que no tuviste morbilidad en estas pacientes que recibieron estas terapias como las pacientes generales. Muchas gracias.

Uriburu: Gracias Luciano. Quiero retomar dos cosas que mencionaste. Primero, qué curioso lo de la jornada de hoy, acabamos de escuchar un trabajo en menores de 40 y ahora uno en mayores de 80, los extremos, muy interesante. El Dr. Cassab, así como la doctora, mencionó a la familia como causa de no adherencia a los tratamientos. Esta es una casuística común. Viene la paciente con tres familiares, incluso en la pandemia, se te sientan los cuatro en el consultorio y opina más la familia que la propia paciente. Entonces es una situación particular que se da. Debemos explicarles a ellos la terapéutica de elección nuestra y estar abiertos a la terapéutica de necesidad contra la oposición de la familia, como bien lo relató la Dra., donde mucha de la falta de adherencia al tratamiento es por oposición de la familia. Lo otro que mencionaste, Luciano, junto con la doctora, es la utilidad de la discusión de estos casos en los ateneos de la unidad de mastología, donde también, en estos casos, está bien incorporar o solicitar la opinión del geriatra, para no sobretratar ni subtratar. Bueno, una vez más felicitaciones. Muy interesantes todos los trabajos de hoy, así que les agradezco por las presentaciones, por los aportes y las preguntas de todos ustedes. Muchas gracias, buenas noches.

Linfocitos estromales intratumorales (TILs) como factor pronóstico y predictivo en Tumores Triple Negativos y Her2 +.

Melisa Calvo*, Carlos Molina**, José Retamozo*, Guillermina Améstica*, Ángela Avegno*, Linda Collell*, Jorge Bustos*, Nicolás Marcaida**, Liliana Gagliardi**, Oscar Daniel Duarte****, Aldo Perfetti****, Sebastián Marciano(+)

RESUMEN

Introducción

Elevadas concentraciones de linfocitos estromales intratumorales (TILs) en la biopsia core de tumores de mama se asocian con mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Nuestro objetivo principal fue demostrar la asociación entre TILs y respuesta patológica completa (RPC) en tumores Triple Negativos y Her2 positivos tratados con neoadyuvancia. Como objetivo secundario se evaluó el acuerdo interobservador para la cuantificación de TILs.

Material y método

Estudio de cohorte retrospectivo observacional transversal de mujeres con cáncer de mama que realizaron neoadyuvancia en el Hospital de Agudos Donación Francisco Santojanni en el periodo 2014- 2019. Se incluyeron tumores Triples Negativos y Her2 positivos. Los TILs fueron evaluados como variable continua (de 0% a 100%) y dicotómica (TILs altos \geq 50% y TILs Bajos $<$ 50%).

(*)Unidad de Mastología Hospital Donación F. Santojanni . Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(**) Unidad de Mastología Hospital Piñero. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

(***)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Donación F. Santojanni . Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

(****) Servicio de Oncología. Hospital Donación F. Santojanni . Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

(+)Departamento de Investigación del Hospital Italiano Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correo electrónico: mel.calvo@hotmail.com

Resultados

Se incluyeron un total de 27 pacientes. Un 33,3% (9/27) obtuvo RPC. Del grupo de pacientes con TILs altos, el 50% de los pacientes lograron RPC y en el grupo de los pacientes con TILs bajos un 28.5% de los pacientes logró RPC ($p = 0,305$). La mediana de TILs en el grupo de mujeres con RPC fue de 20% (RIC 15%-50%) y la mediana de TILs en el grupo de mujeres sin RPC fue de 10% (RIC 5%-35%) $p = 0.0673$. El acuerdo interobservador en el diagnóstico de TILs altos y TILs bajos fue del 92.59% (kappa de 0.7568, $p < 0,0001$).

Conclusiones

Si bien se necesitaría un estudio con mayor número de pacientes, la cantidad de TILs en la biopsia core de mama presenta asociación con RPC. Adicionalmente, la evaluación de los TILs es aplicable en la práctica dado el elevado acuerdo interobservador para su cuantificación.

Palabras Clave

Cáncer de Mama. Tumores Triple Negativos. Tumores Her2 +. Linfocitos estromales intratumorales (TILs). Respuesta Patológica. Quimioterapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Introduction

The high concentration of intratumoral lymphocyte infiltration (TILs) in the core biopsy of breast tumors is related to high response to neoadjuvant chemotherapy. Our primary objective was to demonstrate the association between TILs and pathological complete response (RPC) in Triple Negative Breast Cancer and Her2 positive breast cancers who underwent neoadjuvant chemotherapy. Our secondary objective was to evaluate the interobserver agreement in the assessment of TILs between pathologists.

Material and method

Cross-sectional observational retrospective cohort study of women with breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy at The Donación Francisco Santojanni Hospital between the years 2014-2019. Triple negative and Her2 positive breast tumors were included. TILs were analyzed as a continuous variable (from 0% to 100%) and as a dichotomous variable (High TILs \geq 50% and Low TILs $<$ 50%).

Results

Out of a total of 27 patients included, 33,3% (9/27) achieved PCR. In the group of patients with high TILs tumors, 50% of them achieved PCR and in the group of patients with low TILs tumors, 28.5% of them achieved PCR ($p = 0,305$). The median of TILs for the group of women with PCR was 20% (IQR 15%-50%) and the median of TILs for the group of women without PCR was 10% (IQR 5%-35%), $p = 0.0673$. Inter-observer agreement on the scoring of high and low TILs was 92.59% (kappa 0.7568, $p < 0,0001$).

Conclusions

Despite a bigger study cohort is needed, there is a relationship between the percentage of TILs and pathological complete response. In addition, the high interobserver agreement on TILs scoring makes it an applicable practice in daily work.

Key words

Breast cancer. Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Her2+ Tumors. intratumoral lymphocyte infiltration (TILs). Pathological Response. Neoadjuvant chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer, representando el 31% de todos los tumores de la población femenina. La incidencia se ha incrementado en los últimos años y hoy ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer adulta en Argentina.¹ Es en la gran incidencia que posee esta patología donde radica la importancia de su estudio para conocer nuevos blancos en su tratamiento. Si bien a lo largo de la historia del cáncer mamario, su estudio estuvo centrado en la biología de las células tumorales, hoy en día se sabe que el crecimiento de tumores malignos se halla controlado por un complejo sistema biológico que depende de factores genéticos y de la interacción entre células tumorales, células estromales y aquellas que intervienen en la respuesta inflamatoria del huésped. Es por ello que actualmente el microambiente tumoral toma relevancia en el conocimiento del desarrollo y la progresión del cáncer de mama.¹⁻²⁻³⁻⁴ Uno de los componentes a destacar en este entorno celular que rodea al tumor, son los linfocitos estromales intratumorales (TILs). Los mismos, se propusieron como marcadores de la respuesta inmune adaptativa del huésped.⁵

Los TILs pueden ser intratumorales o estromales. Aquellos intratumorales son linfocitos que están presentes en nidos teniendo una relación célula-célula sin estroma entre ellos. Los TILs estromales que están dispersos en el estroma entre las células tumorales y no en contacto directo con ellas. La distinción entre ambos es meramente descriptiva y artificial; por el contrario, su constante actividad es la que genera el microambiente tumoral.⁶

Una vez descritos los TILs, se postularon distintos estudios que investigaron su implicancia en la biología del cáncer de mama. Es así que se llegó a establecer que su presencia se asocia con un mejor pronóstico.⁷⁻⁸ Además se han demostrado subtipos tumorales que se conocen como "ricos en TILs", estos son los Triple Negativos y los Her2+.⁹⁻¹⁰ En ellos se han visto mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, que en aquellos tumores pobres en TILs.⁹⁻¹¹⁻¹²⁻¹³ Como agregado, se observó en el infiltrado linfocitario estromal un valor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia.⁷

Es en estos subtipos tumorales donde la quimioterapia neoadyuvante juega un rol preponderante en la terapéutica, ya que demostró tasas de respuesta clínica de hasta un 90% y de respuesta patológica completa (RPC) de más del 60%, que implica la ausencia de tumor invasor residual.¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ En este contexto, el éxito de la neoadyuvancia

reflejó en numerosos estudios beneficios en supervivencia. Estos estudios fueron analizados por el grupo ‘Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer’ (CTNeoBC) quienes establecieron la respuesta patológica completa como un subrogante de supervivencia a largo plazo.¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Por lo tanto, hasta hoy sabemos que la RPC se asocia a un mejor pronóstico, y que la misma se presenta en subtipos tumorales que suelen poseer un rico infiltrado linfocitario. Entonces, proponemos que el estudio en la biopsia core pretratamiento, demuestre la cantidad de TILs en un número elevado, puede aportar un factor para predecir si los pacientes se beneficiarán del tratamiento quimioterápico. Sería de utilidad contar con esta herramienta adicional a la hora de tomar decisiones terapéuticas en cuanto a la realización o no de neoadyuvancia, evitando toxicidades y proponiendo un tratamiento quirúrgico en la instancia más apropiada. Sin embargo, la cuantificación de los TILs no se realiza de manera rutinaria, pues faltan estudios que consoliden su relevancia como factor pronóstico y predictivo. Por ello en este estudio nos propusimos como objetivo principal evaluar la asociación entre la cantidad de TILs y la respuesta patológica completa, específicamente en pacientes con cánceres de mama ricos en TILs, tumores Triple Negativos y con sobreexpresión de la proteína Her2.

OBJETIVO

Objetivo Primario

- Evaluar la asociación entre la cantidad de TILs y la respuesta patológica completa en pacientes con tumores Triple Negativos y Her2 positivos tratados con neoadyuvancia.

Objetivo Secundario

- Describir la proporción de pacientes que presentan RPC según los diferentes subtipos tumorales estudiados.
- Evaluar el acuerdo interobservador en la cuantificación de los TILs.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio, población y seguimiento.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional transversal de mujeres con cáncer de mama que realizaron quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Agudos Donación Francisco Santojanni, en la Unidad de Mastología, en el periodo comprendido entre enero del 2014 y enero del 2019. Colaboraron en el estudio miembros del servicio de Oncología y Anatomía Patológica.

Criterios de Inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años.
- Biopsias core con resultado de cáncer Triple Negativo o con sobreexpresión del receptor Her2 y receptores hormonales positivos o Her2 positivos con receptores hormonales negativos.
- Pacientes que realizaron tratamiento neoadyuvante completo y fueron luego del mismo operadas.

Criterios de exclusión:

- Tumores luminales A y B, es decir con receptores hormonales positivos Her2 negativo.
- Pacientes Estadio IV de inicio.
- Pacientes cuyos lechos tumorales no eran evaluables: signos directos de carcinoma con escaso o nulo estroma tumoral para evaluar la respuesta inflamatoria y cuantificar TILs.
- Pacientes cuyas biopsias no fueron halladas en el archivo.
- Neoadyuvancia incompleta.
- Neoadyuvancia completa pero sin realización de cirugía.

Las muestras fueron analizadas por el servicio de Anatomía Patológica. Todas las pacientes fueron evaluadas por el servicio de Oncología que indicó la terapéutica neoadyuvante en evaluación conjunta con la Unidad de Mastología. El seguimiento posterior fue llevado a cabo por la unidad.

Evaluación patológica.

Para la evaluación de los TILs en los preparados histológicos se contó con observación de dos patólogos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital D. F. Santojanni. Los mismos llevaron a cabo la selección de aquellos preparados histológicos correspondientes a tumores triple negativos y Her2 positivos, que habían sido coloreados con hematoxilina-eosina.

En el estudio de las muestras se siguieron las recomendaciones de la guía de procedimiento realizada por R. Salgado y col. en 2014 (TILs Working Group)²¹:

- El porcentaje de TILs del estroma se midió tomando el área de tejido estromal (área ocupada por las células inflamatorias mononucleares sobre el total del área intratumoral), no el número de células estromales. Los TILs fueron cuantificados dentro de los bordes del tumor invasor, excluyendo aquellos que estaban fuera del borde tumoral y los de alrededor del CDIS y de los lóbulos mamarios normales. Se excluyeron TILs ubicados dentro de zonas con artefactos de técnica, necrosis y zonas de hialinización. Se cuantificaron todos los leucocitos mononucleares (incluidos linfocitos y células plasmáticas) excluyendo leucocitos polimorfonucleares.

- Se realizó la revisión de las muestras, estudiando aquellos que contaran con al menos 200 células. Se tomó una sección por paciente, con una magnificación de $\times 200$ – 400 (ocular $\times 10$, con un objetivo de $\times 20$ – $\times 40$) según lo recomendado por Salgado y col.²¹ El grosor que se utilizó fue el estándar de 4–5 μm , considerado óptimo. Se evaluaron al menos 10 campos en cada cilindro cuantificando el infiltrado linfocitario del estroma tumoral. Se realizó un promedio de las observaciones, que se informó como porcentaje. Cada patólogo realizó una observación individual estando ciego las características basales de las pacientes, a la presencia o no de RPC y al informe realizado por el otro patólogo.²²

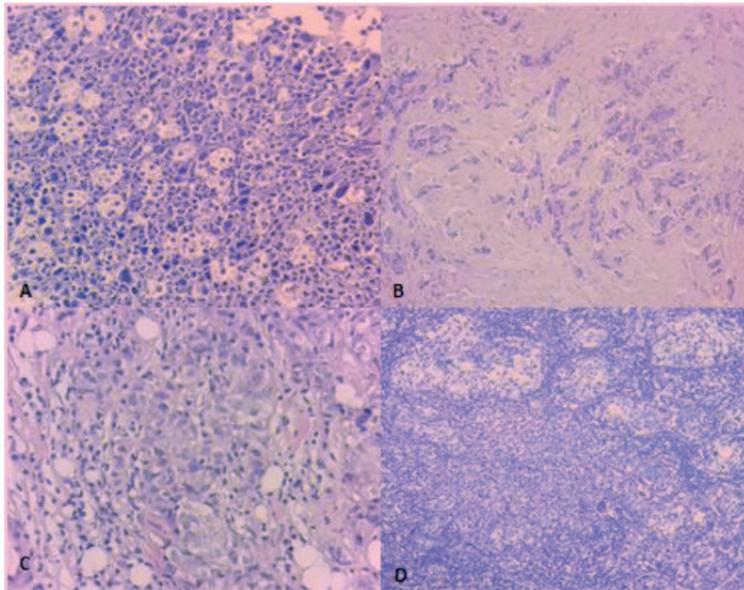
En cuanto a la respuesta patológica, ésta se evaluó determinando en las piezas quirúrgicas de la mama operada y en los ganglios linfáticos resecados el grado de respuesta alcanzado luego del efecto de la neoadyuvancia.

VARIABLES Y DEFINICIONES.

Los datos para este estudio fueron extraídos de los registros clínicos recopilados en el consultorio de la Unidad de Mastología. Para estadiar a las pacientes se utilizó el TNM de la AJCC 8va edición.²³

Los TILs se midieron como porcentaje (de 0% a 100%) siguiendo las recomendaciones internacionales. Luego se clasificaron como TILs altos en los casos que presentaban $\geq 50\%$ o como TILs Bajos cuando se observaban $< 50\%$, en acuerdo con lo postulado por Loy et al.²⁴ En la Figura 1 se muestran ejemplos de cómo se cuantifican los TILs.

Figura 1. Biopsias que ejemplifican la cuantificación de TILs. A- 1%; B- 5%; C- 30%; D- 90%



Se definió respuesta patológica completa como: ausencia de componente invasor tanto en la mama operada como en los ganglios axilares resecados durante la cirugía, acorde a la definición del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (NSABP B-18).²⁵ Toda aquella enfermedad invasora remanente se consideró como respuesta incompleta.

Se categorizó los subtipos tumorales en dos grupos: Triple negativos y Her2 positivos. Dentro de esta última categoría se realizó la subdivisión en Luminales Her2+ y Her2 + Puros, de acuerdo a la positividad o no de los receptores hormonales respectivamente.

El estudio fue realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki, y el artículo fue estructurado de acuerdo con las guías de reporte STROBE.²⁶

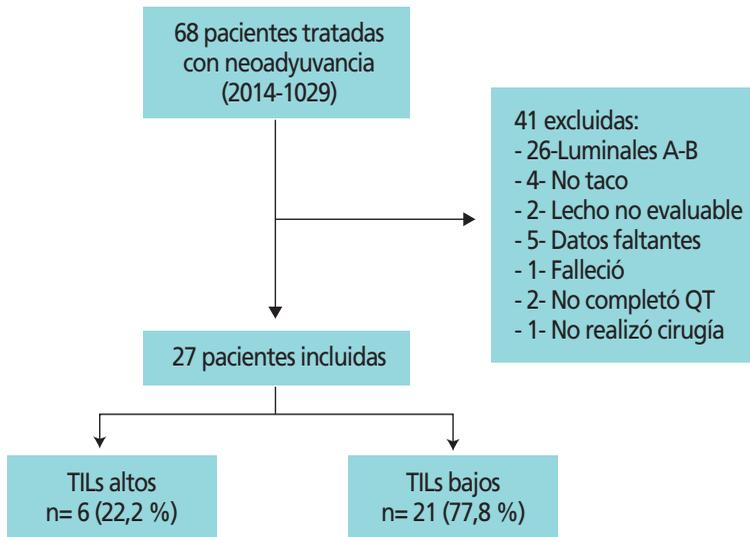
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El muestreo fue consecutivo. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas se muestran como mediana y rango intercuartil (RIC) 25%-75%. Para comparar las características entre las pacientes con TILs bajos y TILs altos se realizó test de Chi², Fischer o Mann Whitney, según correspondía. La asociación entre la cantidad de TILs y RPC fue evaluada tanto con la variable TILs dicotómica, como con la variable TILs continua.

Para evaluar el acuerdo en la evaluación de los TILs entre los dos patólogos se consideró la variable TILs dicotómica: TILs altos ($\geq 50\%$) vs TILs bajos ($< 50\%$). El acuerdo fue evaluado mediante el estadístico kappa. De manera resumida, el estadístico kappa varía de entre -1 (desacuerdo perfecto) y 1 (acuerdo perfecto). Un kappa de 0 indica que la cantidad de acuerdo fue exactamente lo esperado por azar. Los valores de kappa superiores a $0,8$ generalmente se consideran muy buenos y valores entre $0,6$ y $0,8$ son considerados buenos.²⁷ Adicionalmente se reporta el porcentaje de acuerdo.

Todos los tests fueron a 2 colas. Se consideró estadísticamente significativo un p valor $< 0,05$. Para el análisis se usó el software STATA v14.

Figura 2. Cohorte de estudio.



RESULTADOS

Durante el período de estudio se identificaron un total de 68 mujeres con cáncer de mama tratadas con neoadyuvancia en nuestra institución, de las cuales 41 fueron excluidas por diversos motivos, tal como se muestra en la Figura 2. Por lo tanto, 27 pacientes fueron incluidas en el estudio.

La cohorte estuvo representada por mujeres de mediana edad en su mayoría. Los estadios tumorales fueron a predominio de los estadios IIA y IIB de cáncer de mama. Aproximadamente la mitad de las pacientes presentaban antecedentes de uso de anticonceptivos orales y eran menopáusicas al momento del diagnóstico. Un 70% reportó antecedentes de lactancia. Desde el punto de vista del inmunofenotipo, de las 27 pacientes incluidas, 16 (59,3%) tenían tumores Triple Negativos y, 11 (40,7%) tenían sobreexpresión del receptor Her2+. Dentro de este grupo, 6 fueron Luminales Her2 y 5 Her2+ puros (Her2+ enriched).

Considerando toda la población, un total de 6 (22%) pacientes presentaron TILs altos en la biopsia. Al evaluar la cantidad de mujeres de acuerdo a su expresión de receptores, 4 de las 16 (25%) con tumores triple negativos y 2 de las 11 (18%) Her2+ presentaron TILs altos.

Tabla 1. Características de toda la población de estudio y comparación entre las pacientes con TILs altos y TILs bajos (N=27).

	Total N=27	TILs≥50% N=6	TILs<50% N=21	p
Edad – años (mediana) RIC	50.0 (36- 64)	40.5 (30-46)	54 (41-65)	0.0471
Menopausia, num (%)	14 (51.8)	1 (16.6)	13 (61.9)	0.067
ACO, num (%)	15 (55.5)	4 (66.6)	11 (52.3)	0.443
Lactancia num (%)	19 (70.3)	5 (83.33)	14 (66.6)	0.406
Paridad num (%)	23 (85.1)	5 (83.3)	18 (85.7)	0.659
Evolución, meses (mediana) RIC	2 (2-6)	4 (2-12)	2 (2-5)	0.5108
Estadio num (%)				
1a	2 (7.4)	1 (16.6)	1 (4.7)	0.295
2a	12 (44.4)	1 (16.6)	11 (52.3)	
2b	8 (29.6)	3 (50)	5 (23.8)	
3a	3 (11.1)	1 (16.6)	2 (9.5)	
3b	2 (7.4)	0	2 (9.5)	
MIB-1 (%) (mediana) RIC	66 (26-80)	58 (30-92)	70 (26-76)	0.8839
Subtipos tumorales				
-Triple Negativo num (%)	16 (59.2)	4 (66.6)	12 (57.1)	0.528
-Her2 +, num (%)	11 (40.8)	2 (18.1)	9 (81.8)	0.537

Referencias: RIC (Rango intercuartil), ACO =Anticonceptivos orales.

Las características de toda la cohorte, y la comparación de las variables entre las pacientes con TILs altos y TILs bajos se muestran en la Tabla 1.

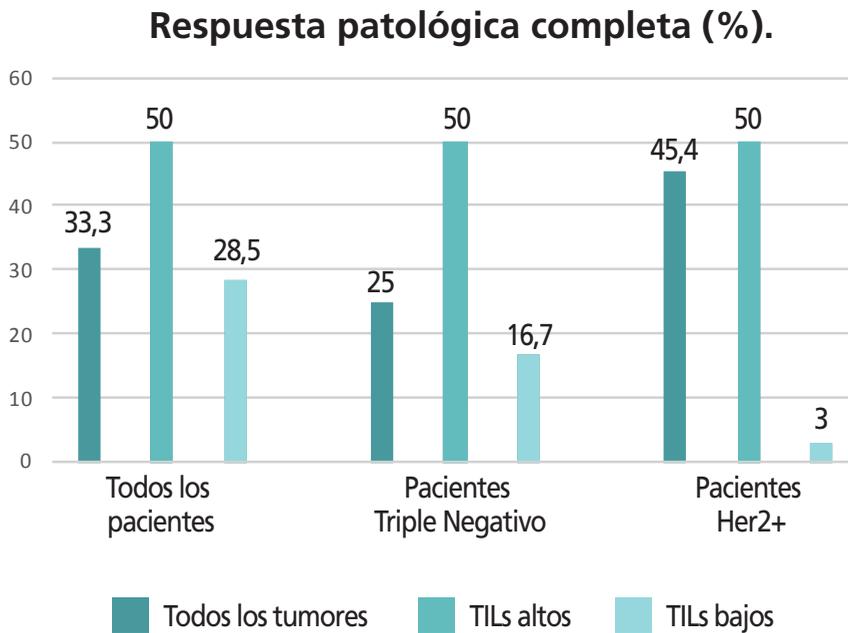
Las mujeres con TILs altos eran menores que las mujeres con TILs bajos, en su mayoría premenopáusicas y con antecedente de lactancia.

Evaluación de respuesta patológica completa.

Un total de 9 (33,3%) pacientes lograron RPC, 3 (50%) en el grupo de TILs altos y 6 (28,5%) en el grupo de TILs bajos ($p = 0,305$). Utilizando la variable TILs como continua en lugar de dicotómica, la mediana de TILs en el grupo de mujeres con respuesta RPC fue de 20% (RIC 15%-50%) y la mediana de TILs en el grupo de mujeres sin respuesta patológica completa fue de 10% (RIC 5%-35%), $p = 0.0673$.

La RPC fue lograda en 4 de las 16 (25%) pacientes con tumores Triples Negativos y en 5 de las 11 (45%) pacientes con tumores Her2+ puros. Por otro lado, en el subgrupo de 6 pacientes Her2+ luminal, 3 (50%) mujeres presentaron RPC. Finalmente en el subgrupo de 5 pacientes Her2+ puros, 2 (40%) mujeres presentaron RPC. (Figura 3)

Figura 3. Respuesta patológica completa según cantidad de TILs en cada subtipo tumoral.



Evaluación del acuerdo interobservador en la clasificación de TILs.

El acuerdo en el diagnóstico de TILs altos y TILs bajos entre los dos patólogos que participaron en el estudio fue evaluado en los 27 pares de observaciones, obteniéndose un resultado del 92,59% (kappa de 0.7568, $p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observaron dos hallazgos principales en concordancia con nuestros objetivos: En primer lugar, la tendencia estadísticamente significativa entre la cantidad de TILs y la RPC. En segundo lugar se halló un buen acuerdo interobservador en la cuantificación de TILs entre los dos patólogos que evaluaron las muestras.

En referencia a estudios internacionales, en el Gepard Sixto Denkert y col., analizaron una cohorte de 580 pacientes, con tumores Triple Negativos y Her2+. En la misma, se definió un fenotipo de tumores llamados LPBC (Breast carcinoma with predominant lymphocytic infiltrate) para aquellos tumores con un porcentaje de TILs alto, mayor al 60%. Un 24,5% de la población en el estudio presentó este fenotipo.¹³ Sin embargo, otros autores, como Loi Et. Al. definieron este fenotipo con un valor de corte menor, 50% ya que se consideró un valor numérico de un manejo más sencillo.²⁴ Este punto de corte fue aplicado en nuestro estudio, y se demostró que en nuestra población un 22% de las pacientes presentaba características de tumores LPBC, si bien Loi tuvo un 5,4%. En el Gepard Sixto, como se mencionó, utilizaron un punto de corte del 60% y obtuvieron un porcentaje similar a nuestro estudio (24,5%).

En comparación con estudios nacionales, que centraron su estudio en tumores Triple Negativos, en aquel llevado a cabo por el Instituto Alexander Fleming por la Dra. Amat y col. se halló un 29,2% de tumores LPBC.² Mientras tanto en el estudio que realizó la Dra. Vivacqua y col. en la Clínica Breast de La Plata, se hallaron TILs en un porcentaje mayor o igual al 50% en 12 de 36 pacientes (33,3%).⁶

Denkert y colaboradores, en un posterior estudio, incluyeron 6 trials randomizados del German Breast Cancer Group, con un N de 3771. Demostraron TILs altos en un 19% de los casos.²⁸ Divididos por subtipos tumorales, aquellos tumores con un alto infiltrado linfocitario eran en su mayoría Triples Negativos 30% de 906 y Her2 positivos 19% de 1379. Nuestra distribución para tumores altos en TILs, fue similar a la descrita en la bibliografía, siendo un 25% de los tumores ricos en TILs Triple Negativos y un 18% Her2 positivos. Este hecho demuestra que existe un cierto grupo cánceres mamarios con un fenotipo inmunológico, tal como también fuera demostrado en los análisis de Denkert et al.¹³ Este conocimiento brinda un interesante campo en el cual evaluar agentes inmunomoduladores que incrementen el efecto beneficioso que representa la respuesta inmune en estos tumores, para mejorar los resultados de la quimioterapia y, por consiguiente, poder obtener mejor supervivencia.

La asociación de tumores ricos en infiltrado linfocitario y buena respuesta a la quimioterapia se demostró primeramente en el escenario de la adyuvancia.⁹ Luego, estudios de grandes cohortes lograron demostrarlo en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante.²⁹ En su estudio con pacientes de trial del German Breast Cancer Group, Denkert et al. evidenciaron una RPC en el grupo de los tumores ricos en TILs del 44%, mientras que para el grupo pobre en TILs, ésta fue del 20%.³⁰ En nuestra cohorte, los resultados coinciden con la bibliografía ya que la RPC fue alcanzada por un 50% de la población con tumores altos en TILs. No obstante, solo un 28,5% logró alcanzarla en el grupo de pacientes con TILs bajos. En el grupo nacional de la Clínica Breast, el porcentaje de RPC en el grupo de tumores con TILs altos fue también del 50%.⁶

Si se analiza el porcentaje de RPC de acuerdo a la cantidad de TILs en cada subtipo tumoral, se observa que: en pacientes con tumores Her2 positivos y TILs bajos, alcanzaron la respuesta patológica completa solo un 3%. Mientras que en el subgrupo de Tils altos la respuesta patológica completa fue del 50%.

En pacientes con tumores Triple Negativos y TILs bajos alcanzaron la respuesta patológica completa el 16,7% de las pacientes. Mientras que en el subgrupo de TILs altos, la respuesta patológica completa fue del 50% (Figura 3).

Estos últimos resultados respecto a tumores Triple Negativos coinciden con los hallados por la Dra. Vivacqua y col. de la Clínica Breast, donde el 17% de los tumores con TILs bajos presentaron respuesta patológica completa a la neoadyuvancia y del grupo de tumores TN con TILs altos, el 50% la alcanzó ($p < 0,035$).⁶

En comparación con la literatura internacional, nuestra cohorte mostró coincidencias con la serie del análisis multicéntrico de Denkert et al, en pacientes con tumores Her2 positivos y TILs altos, la respuesta patológica completa fue del 48% .

En el subgrupo de pacientes Triple Negativos con TILs altos la respuesta patológica completa fue del 50%.²⁸

En referencia al estudio histopatológico, se tomaron como modelos estudios que estandarizaron la observación de las muestras por más de un patólogo. En la bibliografía internacional se reporta una correlación interobservador de hasta un 92% con esta metodología.³⁰⁻³¹ Respecto de la aplicación de una observación en forma de doble ciego, podemos citar el estudio de Adams et al. y el estudio nacional del grupo del Instituto Alexander Fleming en los cuales se mostró validez del método con buena correlación entre las observaciones.¹⁻²⁻⁷⁻⁹ En el presente estudio se objetivó que la cuantificación de TILs de manera independiente por dos patólogos avezados en la materia, fue factible y con un acuerdo entre ellos mayor del 90%.

Nuestro estudio demuestra puntos de fortaleza ya que aborda un factor clave de la biología tumoral y su interrelación con el huésped, como es la respuesta inmune. Conocerla brinda información útil para predecir el comportamiento tumoral. En segundo lugar, si bien se desarrollaron estudios que analizan la presencia de TILs en los diferentes subtipos tumorales, en este caso nos enfocamos en los subtipos de alto riesgo. Con lo cual todo aporte en estos casos es de gran valor para desplegar estrategias terapéuticas efectivas y es de interés para el desarrollo de nuevos estudios. Además, logramos implementar sin dificultades la cuantificación de TILs, y con un acuerdo muy elevado entre dos observadores independientes, lo cual evidencia que la técnica es aplicable en nuestro medio.

El estudio también tiene algunas limitaciones, como ser un número pequeño de pacientes y su diseño retrospectivo. Al tomar en cuenta subtipos tumorales menos frecuentes, el número de pacientes que se incluyeron se vio aún más limitado al ya escaso grupo que realiza neoadyuvancia. La mayoría de la población en estudio se encontró dentro de los estadios IIA y IIB, con lo cual ciertas características anatómicas, como el tamaño y/o el compromiso axilar, pudieron ejercer su influencia el comportamiento frente a la quimioterapia, más allá de las características inmunológicas de estos tumores (TILs). Además, nuestro estudio evaluó RPC y no supervivencia. Sin embargo, la RPC ha demostrado ser un marcador subrogante de supervivencia en varios estudios.¹⁷⁻¹⁸⁻³²⁻³³

La validación del método de cuantificación de TILs no fue uno de los objetivos del presente trabajo. Si bien se obtuvieron buenos resultados en la correlación con dos patólogos, no es posible establecer que en un escenario de múltiples observadores, en la práctica diaria, la correlación sea similar a la observada en nuestro estudio.

CONCLUSIÓN

Si bien no fue un factor predictivo independiente, la cantidad de TILs en la biopsia core de mama de tumores Triple Negativos y Her2 positivos tiene una relación con la RPC aunque se necesitaría un estudio con mayor número de pacientes para demostrar una asociación estadísticamente significativa. Con lo cual el estudio de los TILs aportaría una herramienta pronóstica y predictiva para el comportamiento tumoral frente a la neoadyuvancia. Adicionalmente, la cuantificación de los TILs es aplicable en la práctica dado el elevado acuerdo inter-observador.

REFERENCIAS

1. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el Diagnóstico y Manejo de las Lesiones Mamarias Subclínicas. 2006; 3. ◀◀
2. M. Amat, P. Mandó, A. Ostinelli, M. Rizzo. Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) como factor pronóstico en tumores primarios de mama Triple Negativos. Revista Argentina de Mastología. 2018;v37; N° 134. 69-79. ◀◀◀
3. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. Nature Reviews Clinical Oncology. 2016;13:228–241. ◀
4. Ahn SG, Jeong J, Hong S, Jung WH. Current Issues and Clinical Evidence in Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. J Pathol Transl Med. 2015;49:355–363. ◀
5. Demaria S, A. K, Adams S. Cross-Talk of Breast Cancer Cells with the Immune System. Breast Cancer - Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways. 2011. Chapter 22: 457-482. ◀
6. M. Vivacqua, N. Hobaica, V. Méndez Ortiz, E. Castelletto, F.Terrier, L. A. Barbera. La infiltración linfocitaria (TILs) como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que realizan quimioterapia neoadyuvante. Revista Argentina de Mastología. 2019. v 38 ; N° 140. 34-47. ◀◀◀
7. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J. Clin. Oncol. 2010;28:105–113. ◀◀
8. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector Memory T Cells, Early Metastasis, and Survival in Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2005;353:2654–2666. ◀
9. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J. Clin. Oncol. 2014;32:2959–2966. ◀◀◀
10. Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. Annals of Oncology. 2014;25:1544–1550. ◀
11. Ignatiadis M, Singhal SK, Desmedt C, et al. Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis. J. Clin. Oncol. 2012;30:1996–2004. ◀
12. Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. Lancet Oncol. 2014;15:58–68. ◀
13. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers. Journal of Clinical Oncology. 2015;33:983–991. ◀◀◀
14. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2012;13:25–32. ◀
15. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012;379:633–640. ◀
16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann. Oncol. 2013;24:2278–2284. ◀
17. Mamounas EP, Cortazar P, Zhang L, et al. Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): Pooled-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). Journal of Clinical Oncology. 2014;32:61–61. ◀◀
18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet. 2014;384:164–172. ◀◀
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Abstract P5-17-01: A definition of a high-risk early-breast cancer population based on data from the collaborative trials in neoadjuvant

- breast cancer (CTNeoBC) meta-analysis. Poster Session Abstracts. 2013. ◀
20. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:4165–4174. ◀
21. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology.* 2015;26:259–271. ◀
22. Swisher SK, Wu Y, Castaneda CA, et al. Interobserver Agreement Between Pathologists Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer Using Methodology Proposed by the International TILs Working Group. *Annals of Surgical Oncology.* 2016;23:2242–2248. ◀
23. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2018;25:1783–1785. ◀
24. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31:860–867. ◀◀
25. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001;96–102. ◀
26. E. Elm von, D.G. Altman, M. Egger, et al., The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *Lancet* 2007. 370:1453–1457. ◀
27. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research.* Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Chapter 4: 123-147. ◀
28. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *The Lancet Oncology.* 2018;19:40–50. ◀◀◀
29. Carbone L, Pilotto S, Nortilli R, et al. Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting. *Oncologist.* 2016;21:283–291. ◀◀
30. Denkert C, Wienert S, Poterie A, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immunology biomarker working group. *Modern Pathology.* 2016;29:1155–1164. ◀◀◀
31. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv. Anat. Pathol.* 2017;24:235–251. ◀◀
32. Perfetti A., Sabatini I., Luque M., Vaccaro F., Bustos J., Duarte O. ¿Es la infiltración tumoral linfocitaria útil como predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante en carcinoma de mama Triple Negativo? Revista argentina de Cancerología. 2014. Núm. 137. 88-93. ◀◀
33. Pennisi A, Kieber-Emmons T, Makhoul I, Hutchins L. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2016;10:BCBCR.S33163. ◀◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Calvo y colaboradores por la presentación. Estamos de acuerdo, es muy interesante, ya lo venimos escuchando en reuniones anteriores. Un interesante factor pronóstico y predictivo de la respuesta al tratamiento, no solo en la adyuvancia sino, mejor aún, en las muestras de punción biopsia, como para ayudar a la toma de decisión en indicar el tratamiento neoadyuvante o no hacerlo. A pesar de la breve serie, es interesante y rescatable también de su trabajo, que sería fácilmente reproducible dado el acuerdo interobservador que usted ha demostrado, de repetirse en series mayores. El que sea un método reproducible es muy rescatable.

Dr. Billinghamurst: ¿Sería mandatorio que todos los informes de anatomía patológica informen los TILs? Porque uno ve informes de anatomía patológica que a veces lo tienen y a veces no. Por otro lado, esto lo relaciono a: ¿Si me cambia la conducta del tipo de quimioterapia que se va a hacer de acuerdo con los TILs? Porque, si bien sabemos que, a mayor porcentaje de TILs la respuesta patológica completa es mejor, el pronóstico es mejor, la respuesta es mejor, quiero saber si a mí me cambia el tipo de quimioterapia. Porque si no me cambia el tipo de tratamiento, no sé si, aparte de ser un dato cualitativo de que va a responder mejor, sea necesario.

Dra. Calvo: Como decía el Dr. Uriburu recién, es de fácil reproducción. Nosotros, de hecho, como trabajo, rescatar las muestras porque fue un análisis retrospectivo, lo hicieron dos patólogos pero fue de fácil reproducción y es un agregado que le aporta valor al estudio anatomopatológico de la biopsia pretratamiento. No va a cambiar la conducta en cuanto a lo que es la quimioterapia en sí, como usted dice. En los trabajos no se valora ese hecho, es decir, no se tiene en cuenta en sí el tipo de quimioterapia, fue más allá del tipo de quimioterapia aplicada. Pero sí le aporta un valor de calidad a lo que podemos esperar de la respuesta de la paciente a la neoadyuvancia.

Dr. Billinghamurst: Es un dato más para poder informar al paciente cómo va a andar.

Dra. Calvo: Sí, tal cual. Quizás en algunas pacientes se hace un rescate quirúrgico antes de terminarlo porque vemos que no va a tener buena respuesta. Se pueden abrir vías de tratamiento distintas, más allá de que influya en la elección de la quimioterapia.

Dr. Billinghamurst: Te felicito, muy completo además todo el trabajo.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo. Yo solo quería preguntarte, así como el Dr. Billinghamurst te preguntó si cambiaría la conducta sobre la quimioterapia, si cambiaría la conducta quirúrgica.

Dra. Calvo: Evaluándolo en estos casos, en pacientes que sabemos que los TILs son muy bajos, que tienen muy pocas chances de responder, quizás se puede probar, pero no completarla en casos en los que sabemos que no va a andar bien. Por otra parte tenemos un factor más, que si bien no está del todo validado, nos influye a la hora de tomar una decisión.

Dr. Cassab: ¿Podieron hacer alguna asociación con la hormonoterapia, en las pacientes que no responden bien a la quimioterapia, responden al tratamiento hormonal? Es decir ¿Las pacientes con baja concentración de TILs tienen mejor respuesta a la hormonoterapia?

Dra. Calvo: Nosotros no lo evaluamos porque justamente eran pacientes triple negativos y HER2 positivos. Pero sí hay algunos de los estudios, sobre todo el de Denkert que incluyó tumores luminales, e intentó establecer, pero no era el objetivo primario, la evaluación de los TILs con la respuesta a la hormonoterapia. Pero ninguno de los trabajos tuvo ese objetivo. Siempre fue independiente del tratamiento que se le iba a hacer. De hecho con los luminales y los TILs hubo efectos contrarios, porque se observó que, a mayores TILs en los luminales disminuía la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Entonces eso era un punto pendiente de investigar. No fue nuestro objetivo

y en los trabajos con los cuales nos comparamos tampoco se evaluó, pero fue eso lo que se vio en cuanto a los luminales.

Dr. Fuleston: Te felicito, muy lindo el trabajo. Yo te quiero preguntar, no sé si los triple negativos y los HER2 positivos eran siempre estadios 3 o estás incluyendo algún tumor que no sea estadio 3, que le hicieron la neoadyuvancia con respuesta patológica completa.

Dra. Calvo: Sí, se incluyeron los estadios hasta el 3, pero en su mayoría, como mostramos, eran estadios 2a y 2b. Los que no completaron la neoadyuvancia no entraron en el estudio. Por eso también nuestra cohorte fue más pequeña. Tuvo varias limitantes para incluir pacientes.

Dr. Billinghamurst: Así como los factores pronósticos hoy son un gold estándar y no es aceptable recibir un informe de anatomía patológica o de la pun-

ción sin ellos ¿Creés que tendría que ser un gold estándar que el dato de los TILs esté en todos los informes?

Dra. Calvo: Sí, yo creo que sí. De hecho, ya hay muchos estudios.

Dr. Billinghamurst: Es decir ¿Debería ser una exigencia para todos los patólogos que siempre nos informen este dato? Porque no todos lo informan.

Dra. Calvo: Tal cual. De hecho en nuestro estudio se pidió al grupo de patólogos que, amablemente participaron, pero la realidad es que no se hace de rutina.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Calvo y colaboradores. Gracias a todos los que hicieron las presentaciones y que trajeron un caso clínico también. Gracias a todos por sus preguntas y por apoyar estas sesiones científicas que enriquecen al intercambio de opiniones y discusión.

SESIÓN CIENTÍFICA

Los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) como factor predictivo de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.

María Carolina Feldman¹,
Martina Nesprias², Paula
Micone³, María Belen Castro
Fuentes¹, Solana Ceretti⁴,
Julietta Serra⁵, María Inés
Bianconi⁶, Claudio Storino^{1,3}

RESUMEN

Introducción

Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) son un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QNA) y un factor pronóstico en Cáncer de mama (CM) Triple Negativo y HER2 positivo, con un rol menos establecido en los tumores RH positivos.

Objetivo

Evaluar la correlación entre TILs y la respuesta a la QNA en todos los subtipos de CM. Evaluar la sobrevida libre de evento (SLE) según TILs.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo de 107 pacientes con CM que recibieron QNA y posterior cirugía entre 2009- 2019, en el Hospital Durand. Consideramos tumores ricos en infiltrado linfocitario aquellos con TILs estromales $\geq 50\%$ en las biopsias histológica previo al tratamiento. Realizamos un análisis estadístico de regresión logística para evaluar asociación entre TILs y respuesta patológica completa (pCR), respuesta clínica completa (cCR) y SLE.

1 Sección Patología Mamaria del 3 Servicio de Tocoginecología; 2 Servicio de Anatomía Patológica; 6 Servicio de Oncología. Hospital Dr. Carlos G. Durand. 4 Servicio de Tocoginecología, Hospital Alemán. 5 Servicio de Tocoginecología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Correo electrónico: dracarolinafeldman@gmail.com

Resultados

En el análisis univariable, los TILs $\geq 50\%$ se asociaron a mayor tasa de pCR (OR 5.35 [IC95% 1.80-15.86]) y cCR (OR 0.18 [0.70-0.50]). En el análisis multivariable, los tumores ricos en TILs (OR 5.45 [1.32-22.5]) y con receptores hormonales (RH) negativos (OR 0.15 [0.03-0.68]) se asociaron en forma significativa a mayor pCR. No hubo asociación estadísticamente significativa entre los tumores ricos en TILs luminales o HER2 positivos y la tasa de pCR. Tumores con TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67, [1.15-11.74]), RH negativos (OR 0.24 [0.08-0.71]) y HER2 positivos (OR 4.07 [1.18-13.9]) se asociaron a mayor cCR. No hubo asociación significativa entre TILs y SLE.

Conclusiones

Los TILs son predictores de respuesta a la neoadyuvancia en tumores con RH negativos.

Palabras Clave

'Cáncer de mama', 'TILs', 'linfocitos infiltrantes tumorales', 'neoadyuvancia', 'Respuesta patológica completa'

ABSTRACT

Introduction

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are predictive for response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) and have a prognostic value in Triple Negative and HER2 positive Breast Cancer (BC), and their role in Luminal like tumors is less clear.

Objective

The assessment of the association of stromal TILs with response to NAC in patients with all breast cancer subtypes. The assessment of the event-free survival (EFS) according to TILs.

Material and method

Retrospective observational study of 107 patients with BC, who received NAC and subsequent surgery, between 2009-2019, at the Durand Hospital. We consider a tumor with high lymphocytes infiltration with stromal TILs $\geq 50\%$ in pre-treatment histological biopsies. We performed logistic regression analysis to assess the association between TILs and pathological complete response (pCR), clinical complete response (cCR) and EFS.

Results

In a univariate analysis, there was a significant correlation of TILs $\geq 50\%$ with increased pCR (OR 5.35 [95% CI 1.80-15.86]) and cCR (OR 0.18 [0.70-0.50]). In a multivariable analysis, the high TILs (OR 5.45 [1.32-22.5]) and negative hormone-receptor (RH) (OR 0.15 [0.03-0.68]) were both associated with a higher pCR. There wasn't a statistically significant association between Luminal or HER2-positive tumors with high TILs and the rate of pCR. There was a significant association between cCR and TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67, [1.15-11.74]), negative RH (OR 0.24 [0.08-0.71]) and HER2 positive (OR 4.07 [1.18-13.9]). There was no significant association between TILs and SLE.

Conclusions

Our study make witness the clinical relevance of TILs as a predictor of response to neoadjuvant therapy in tumors with negative HR.

Key words

'Breast Cancer', 'TILs', 'Tumor Infiltrating Lymphocytes', 'neoadjuvant', 'pathologic complete response'.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante consiste en el tratamiento sistémico previo a la cirugía y al manejo loco regional del Cáncer de Mama (CM). Es el tratamiento inicial de elección del CM localmente avanzado, pero su indicación se extiende cada vez más a tumores infiltrantes operables de inicio. En efecto, la neoadyuvancia permite reducir el volumen tumoral y así lograr, en algunos casos, convertir un tumor inicialmente inoperable en candidato a cirugía, o también facilitar la cirugía conservadora en aquellos tumores donde la mastectomía era inevitable antes del tratamiento sistémico.^{1,2} Además, posibilita la evaluación in vivo de la quimio sensibilidad del tumor, y permite lograr en ciertos pacientes una respuesta patológica completa (pCR), que es un factor de buen pronóstico.^{3,4}

Varios estudios han demostrado que aquellos pacientes con respuesta patológica completa luego del tratamiento neoadyuvante de tumores Triple Negativos y HER2 positivos, tendrían una mayor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.^{2,5-9} Ciertas características del tumor, como el alto grado histológico, la ausencia de receptores Hormonales, la sobreexpresión de HER 2 y la elevada proliferación tumoral, son considerados predictores de respuesta a la quimioterapia. De la misma manera, estudios sugieren la relevancia clínica del infiltrado linfocitario tumoral (TIL) como biomarcador inmunológico en el CM. En efecto, existe evidencia que demuestra que el un mayor recuento de TILs en la biopsia histológica del tumor de mama previo al tratamiento, es predictor de mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.¹⁰⁻¹²

El sistema inmune cumple un papel fundamental en el control del desarrollo y la progresión del cáncer.¹³ Existe una compleja interacción entre las células inmunes del huésped y el tumor. La transformación neoplásica induce respuestas inmunes innatas y adaptativas que permiten eliminar las células tumorales o potencialmente oncogénicas y controlar así el desarrollo tumoral.¹⁴ Este proceso dinámico, también conocido como inmunoección del cáncer, se compone de tres fases: eliminación, equilibrio y escape.¹⁵ En situaciones donde la eliminación de las células tumorales es incompleta, la transformación neoplásica se escapa entonces del control inmunológico y esto determina la progresión tumoral.^{16,17} A su vez, los tratamientos citotóxicos, como son la quimioterapia y la radioterapia, podrían estimular la respuesta inmune antitumoral, contribuyendo a una óptima eficacia terapéutica y logrando un mayor control de la enfermedad.¹⁸⁻²⁰ Esta hipótesis está respaldada por varios estudios que sugieren que el infiltrado linfocitario tumoral es un potencial factor

pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia en el CM.^{10-11,18-20,24-27}

La respuesta inmune se encuentra sostenida principalmente por los linfocitos infiltrantes tumorales. Entre ellos podemos distinguir, por un lado, los TILs estromales, que se definen como las células mononucleares que se encuentran dispersas en el estroma tumoral sin contactar directamente con las células neoplásicas, y por otro lado, los TILs intratumorales, que son los linfocitos dentro de los nidos de células tumorales o en íntimo contacto con ellas.²⁸ Recientes estudios han demostrado la asociación entre altas concentraciones de TILs en las biopsias histológicas previas al tratamiento del CM, y la mayor tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante y mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global.^{24,29} La evidencia sugiere que los TILs son un potencial factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante en tumores de mama Triple Negativos y HER2 positivos, y con un valor menos establecido en los tumores Luminales like.^{21-23,30} Es recomendación para los estudios de investigación, el estudio de los TILs estromales como principal parámetro inmunológico y de mayor relevancia clínica²⁸, por lo que en este trabajo hemos de evaluar únicamente los TILs estromales en el contexto del tratamiento neoadyuvante en Cáncer de mama.

HIPÓTESIS

En este estudio se pretende evaluar si los TILs estromales en los carcinomas infiltrantes de mama representan un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de manera independiente o según el inmunofenotipo tumoral.

OBJETIVO

Objetivo Primario

- Evaluar la correlación entre la infiltración linfocitaria tumoral (TILs) de las biopsias histológicas de Cáncer de mama, previo al tratamiento, y la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.

Objetivos Secundarios

- Evaluar la asociación entre el recuento de TILs y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia.
- Estimar la tasa de conversión quirúrgica según TILs.
- Evaluar la sobrevida libre de evento según el porcentaje de TILs.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

Población

Se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama tratadas entre Junio 2009 y Febrero 2019 en el Hospital Carlos G. Durand, que recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante y posterior cirugía con técnicas oncoplasticas.

La base de datos fue creada a partir de los datos clínicos y anatomopatológicos recabados de las historias clínicas de los consultorios de mastología y oncología del hospital.

Criterios de inclusión

- Pacientes con tumor primario de mama, sin metástasis a distancia de inicio, que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía oncológica en el Hospital Durand.
- Todos los subtipos moleculares de CM subrogados por inmunohistoquímica.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Pacientes que no han realizado el esquema completo de quimioterapia neoadyuvante por toxicidad, progresión o falta de respuesta
- Pacientes con datos clínicos incompletos o en las que no se logró analizar, de forma retrospectiva, los TILs estromales en los preparados parafinados.

Descripción de los procedimientos

El diagnóstico del tumor primario de mama se realizó en todos los casos mediante la punción percutánea con aguja gruesa de 14 Gauge o 16 Gauge, ya sea bajo guía palpatoria o ecográfica, en el Hospital Du-

rand. En nuestro estudio se consideraron únicamente los TILs estromales. Siguiendo las recomendaciones de las Guías Internacionales del Grupo de Trabajo de TILs²⁸, los TILs fueron evaluados y cuantificados por los patólogos de nuestra institución, a partir de los cortes parafinados teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) de las biopsias histológicas obtenidas previo al tratamiento neoadyuvante. En 45 pacientes, se debió realizar el análisis de los TILs en forma retrospectiva, mediante el estudio de los cortes parafinados teñidos con H&E de las punciones histológicas realizadas en el hospital, y archivados en el servicio de Anatomía Patológica.

Cada paciente con diagnóstico reciente de CM es evaluada y discutida en forma individual en el ateneo oncológico multidisciplinario, donde los mastólogos y oncólogos deciden la indicación de tratamiento quimioterápico neoadyuvante si corresponde. Para esta decisión se considera sobre todo el tamaño tumoral (≥ 2 cm), el compromiso ganglionar, el perfil inmunohistoquímico y la posibilidad de reseccabilidad del tumor. Todas las pacientes incluidas en el trabajo realizaron esquema neoadyuvante completo basado en Antraciclinas y Taxanos, en forma secuencial, asociado a tratamiento diana anti-HER2 (Trastuzumab +/- Pertuzumab) en aquellas con perfil inmunohistoquímico HER2 positivo. La cirugía oncológica es programada entre la tercer y octava semana de finalizada la quimioterapia.

Para la valoración de la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante se realizan imágenes mamarias y examen físico. Se solicitan mamografía digital y ecografía mamaria previo y posterior al tratamiento. La medición clínica del tumor se efectúa en 2 dimensiones mediante un caliper, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, intra-tratamiento y finalizado el mismo.

Definición operativa de las variables

Entre las variables clínicas analizadas en este estudio contamos con la edad de la paciente al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar axilar previo a la neoadyuvancia. A fines prácticos, las pacientes han sido agrupadas de acuerdo la edad en menores y mayores o igual a 50 años. Según el tamaño tumoral de inicio, definido según la clasificación clínica TNM³¹, se agruparon los tumores menores de 5 cm (cT1 y cT2) e igual o mayores a 5 cm (cT3 y cT4) y según el estado axilar, en presencia o ausencia de compromiso axilar (cN0 y cN+).

Las variables anatomopatológicas consideradas fueron el grado histológico de Nottingham³², el subtipo histológico, el perfil inmunohistoquímico del tumor y el porcentaje de TILs estromales en la biopsia histológica previo a la neoadyuvancia. De acuerdo Score de Nottingham, contamos con los tumores de bajo grado histológico (GH1) y agrupamos aquellos de grado intermedio y alto (GH2 y GH3). Según la expresión o no de los receptores hormonales (RH) y la presencia o ausencia de sobreexpresión o amplificación HER2, clasificamos los tumores de mama en: Triple Negativos (RH negativos y HER2 negativo), tumores HER2 positivos (HER2+, RH+/-) y tumores Luminales like puros (RH+, ya sea receptor de estrógeno -RE- $\geq 1\%$ y/o receptor de progesterona -RP- $\geq 1\%$, HER2 negativo).³³

El recuento de TILs es expresado en porcentaje, tomando como punto de corte 50%. Consideramos al Cáncer de mama con predominio linfocitario (abreviado por sus siglas en inglés, LPBC – lymphocyte-predominant breast cancer-) cuando el tejido tumoral es “rico en TILs”, o sea que presenta 50% o más de TILs estromales ($\geq 50\%$).¹⁰

Definimos a la respuesta patológica completa (pCR) como la ausencia de enfermedad residual infiltrante, luego del tratamiento neoadyuvante, tanto en la mama como en la axila (ypT0/Tis, ypN0).² La presencia de CDIS no excluye la respuesta patológica completa.

La respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante fue evaluada mediante el examen físico y siguiendo los criterios de la OMS³⁴, la hemos clasificado en 4 grupos:

- 1) Respuesta Completa: ausencia de lesión.
- 2) Respuesta Parcial: reducción del tamaño mayor o igual a 50% de la masa tumoral inicial preneoadyuvancia.
- 3) Respuesta Estable: lesiones sin incremento mayor a 25% pero con reducciones de su tamaño menor a $< 50\%$.
- 4) Progresión: incremento de 25% o más del tamaño de las lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas.

Definimos como sobrevida libre de evento (SLE) al tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CM (fecha de punción histológica) hasta la aparición de cualquier evento de progresión de la enfermedad, ya sea recaída loco regional o metástasis a distancia o muerte por cualquier causa.²

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis de regresión logística con modelos univariados y multivariados, mediante el software STATA 11.1 (Statistics/Data Analysis). Las covariables para los modelos multivariados fueron: el porcentaje de TILs estromales en la biopsia histológica previo a la neoadyuvancia (<50% vs ≥50%), la edad (<50 vs ≥ 50 años), tamaño tumoral previo a la neoadyuvancia según la clasificación clínica TNM31 (cT1-T2 vs cT3-T4), estado ganglionar axilar inicial (cN0 vs cN+), grado histológico de Nottingham (GH1 vs GH2-GH3), subtipo histológico (Ductal infiltrante vs otro), estado de receptores hormonales (RH negativos vs RH positivos), y sobreexpresión HER2 (HER2 negativo vs HER2 positivo).

La asociación entre los diferentes factores clínico patológicos y la probabilidad de obtener una respuesta patológica completa (pCR) o una respuesta clínica completa luego del tratamiento neoadyuvante, se investigó con un análisis de regresión logística.

Se utilizaron Odds Ratio (OR) e Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) con valores de p a dos colas. Un valor $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para la evaluación de la sobrevida libre de eventos se utilizó como análisis las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se estudiaron 107 pacientes con CA de mama que cumplieran con los criterios de inclusión. La edad media de las pacientes fue de 49 años, con un rango de 29 a 78 años. En la tabla 1 se detallan las características de la población en estudio y la distribución de los TILs en los subgrupos clínico-patológicos.

Tabla 1. Características clínicas y anatomopatológicas. Distribución de TILs y asociación de TILs con las diferentes variables y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Características	Total de pacientes	TILs estromales < 50%	TILs estromales ≥50%	P
Número de pacientes	107 (100%)	84 (78,5%)	23 (21,5%)	
Edad (años)				
< 50	56 (52%)	40 (71,4%)	16 (28,6%)	0.067
≥ 50	51 (48%)	44 (86,3%)	7 (13,7%)	
Tamaño tumoral de inicio (cTNM)				
cT1	5 (5%)	3 (60%)	2 (40%)	0.351
cT2	43 (40%)	29 (67,4%)	14 (32,6%)	
cT3	43 (40%)	38 (88,4%)	5 (11,6%)	
cT4	16 (15%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Compromiso axilar de inicio				
Ausente (cN0)	35 (33%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	0.811
Presente (cN+)	72 (67%)	57 (79,2%)	15 (20,8%)	
Score de Nottingham				
1	33 (31%)	23 (69,7%)	10 (30,3%)	0.143
2 y 3	74 (69%)	61 (82,4%)	13 (17,6%)	
Subtipo histológico				
Ductal	82 (77%)	61 (74,4%)	21 (25,6%)	0.077
Lobulillar	23 (21%)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
Otros	2 (2%)	2 (100%)	0 (0%)	
Subtipo Molecular				
RH + HER2 -	62 (58%)	55 (88,7%)	7 (11,3%)	0.004
HER2 +	19 (18%)	13 (68,4%)	6 (31,6%)	
TN	26 (24%)	16 (61,5%)	10 (38,5%)	
Estado de receptores hormonales				
RH negativo	40 (37%)	25 (29,8%)	15 (65,2%)	0.003
RH +	67 (63%)	59 (70,2%)	8 (34,8%)	
Estado HER2				
HER2 negativo	88 (82%)	71 (84,5%)	17 (73,9%)	0.243
HER2 +	19 (18%)	13 (15,5%)	6 (26,1%)	
pCR				
Si	18 (17%)	9 (50%)	9 (50%)	0.002
No	89 (83%)	75 (84,3%)	14 (15,7%)	
Respuesta clínica a la QNA				
Completa	37 (35%)	22 (59,5%)	15 (40,5%)	0.001
Parcial	44 (41%)	38 (86,4%)	6 (13,6%)	
Estable	24 (22%)	22 (91,7%)	2 (8,3%)	
Progresión	2 (2%)	2 (100%)	0 (0,0%)	

Datos expresados como n (%). TILs= Linfocitos infiltrantes tumorales, pCR= respuesta patológica completa, RH= Receptores hormonales, TN= Triple negativo, QNA= quimioterapia neoadyuvante. El valor p fue calculado por análisis de regresión logística univariante.

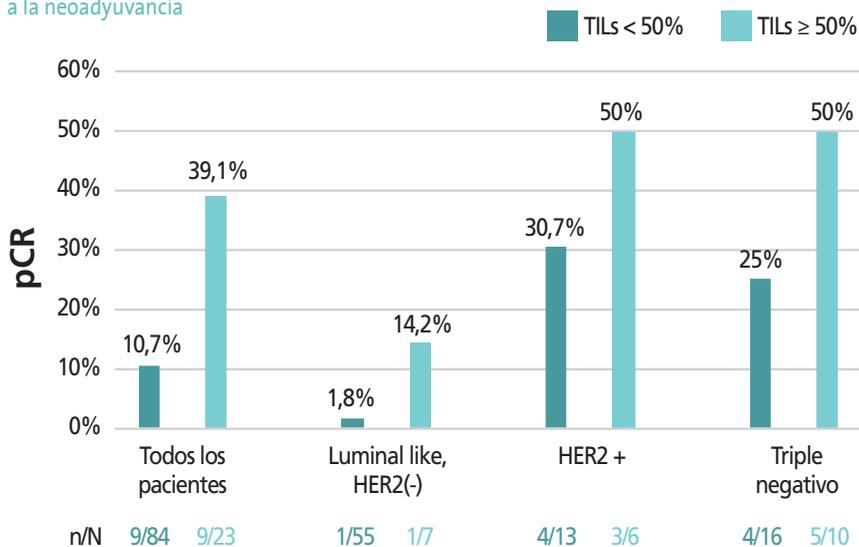
El valor promedio de los TILs estromales fue de 25,5% (valor dentro del rango de 1-80%). Los LPBC representaban el 21,5% de nuestra población.

Entre las 107 pacientes incluidas en el estudio, 62 presentaban tumores Luminal like RH+/ HER2 negativos (58%), 5 HER2+/ RH+ (5%), 14 HER2+/ RH negativo (13%), y 26 tumores Triple Negativos (24%). La distribución de los TILs estromales entre los diferentes subtipos tumorales no fue homogénea, y esto resultó estadísticamente significativo en el análisis univariable (OR 2.22 [IC 95% 1.29- 3.82], $p=0.004$). En efecto, entre los LPBC predominaron los subtipos Triple Negativos (38,5%) y HER2 positivos (31,6%) respecto a los Luminales like (11,3%).

Se observó respuesta patológica completa en 18 pacientes (16,8%) de la población en estudio, entre los cuales el 50% eran LPBC. Obtuvimos pCR en el 39,1% de los pacientes con alto infiltrado linfocitario tumoral y en 10,7% de los pacientes con recuento de TILs <50%. En el análisis univariable de regresión logística, las variables asociadas con la respuesta patológica completa fueron los TILs $\geq 50\%$ (OR 5.35 [IC 95% 1.80- 15.86], $p=0.002$), la ausencia de expresión de receptores hormonales (OR 0.11 [0.03- 0.39], $p=0,000$) y la presencia de sobreexpresión HER2 (OR 4.08 [1.32- 12.59], $p=0.014$). Considerando la edad, el tamaño tumoral y el compromiso axilar de inicio, el grado histológico, el subtipo histológico, los TILs estromales, el estado de receptores hormonales, y el estado de HER2, la pCR presentó una asociación estadísticamente significativa con aquellos tumores con TILs $\geq 50\%$ (OR 5.45 [IC 95% 1.32- 22.5], $p=0.019$) y con receptores hormonales negativos (OR 0.15 [0.03- 0.68], $p=0.014$) en el análisis multivariable.

De acuerdo al perfil inmunohistoquímico de los carcinomas de mama, se obtuvo una tasa de pCR de 3,2% en Luminales like-HER2 negativos, 36,8% en HER2 positivos y 34,6% en Triple Negativos. Como bien se ilustra en el Gráfico 1, los tumores con alto infiltrado linfocitario se asocian a mayores tasas de pCR independientemente del subtipo molecular. En los tumores HER2+ y triple negativos, el 50% de tumores ricos en TILs

Gráfico 1. Correlación entre los TILs estromales y la respuesta patológica completa (pCR) a la neoadyuvancia



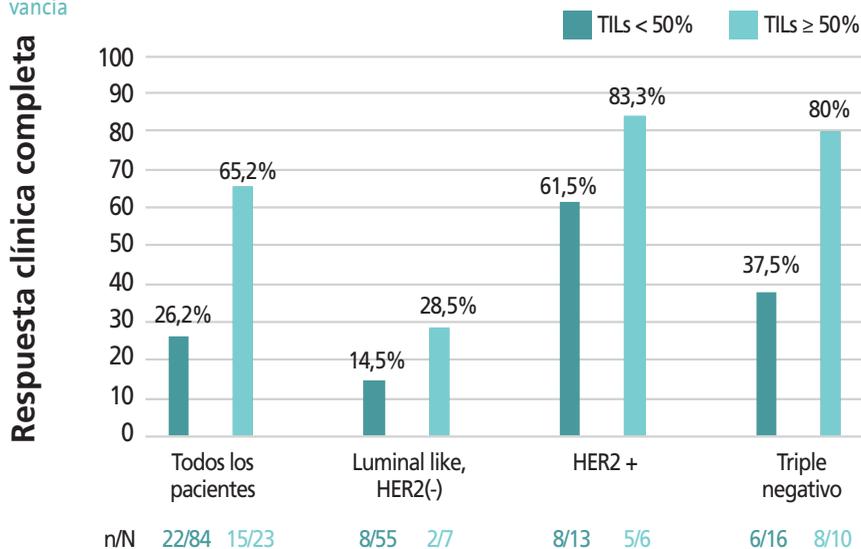
Valores expresados como n/N.
n= número de pacientes con pCR,
N= número de pacientes con y sin pCR

lograron pCR, mientras que en los tumores RH+HER2 negativos, sólo el 14,2%. Al evaluar la tasa de pCR de acuerdo a los TILs y la expresión de RH, encontramos asociación estadísticamente significativa entre el pCR, los TILs $\geq 50\%$, y la ausencia de receptores hormonales (OR 0.15 [0.044- 0.53], $p=0.003$). De la misma manera, los TILs $\geq 50\%$ y la sobreexpresión HER2 se asocian en forma significativa a la obtención de pCR (OR 3.76 [1.13- 12.46], $p=0.030$). Sin embargo, como bien antes mencionamos, en el análisis multivariable ajustado a todas las variables clínico patológicas consideradas en el estudio, únicamente los TILs $\geq 50\%$ y la negatividad de los RH se asocian significativamente a la obtención de pCR.

En cuanto a la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante, se constata en el análisis univariable una asociación entre los tumores con TILs $\geq 50\%$ y la respuesta clínica completa estadísticamente significativa (OR 0.18 [IC 95% 0.70- 0.50], $p=0.001$). Asimismo, en el análisis multivariable ajustado a edad, tamaño tumoral, estado axilar, grado y subtipo histológico, estado de RH, estado de HER2, se evidenció que la respuesta clínica completa presenta asociación estadísticamente significativa no sólo con la presencia de TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67 [1.15- 11.74], $p=0.028$), sino también con la ausencia de receptores hormonales (OR 0.24 [0.08- 0.71], $p=0.010$) y a la sobreexpresión HER2 (OR

4.07 [1.18- 13.9], $p=0.026$). El Gráfico 2 muestra la evidente correlación entre los TILs estromales y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, independientemente del perfil inmunohistoquímico de los tumores. Los tumores Triple Negativos y HER2 positivos presentaron una mejor respuesta clínica a la neoadyuvancia respecto a los Luminales like- HER2 negativos, y esta respuesta fue aún mejor cuando el recuento de TILs era $\geq 50\%$.

Gráfico 2. Correlación entre TILs estromales y respuesta clínica completa a la neoadyuvancia



Valores expresados como n/N.
n= número de pacientes con pCR,
N= número de pacientes con y sin pCR

Tabla 2. De-escalamiento quirúrgico

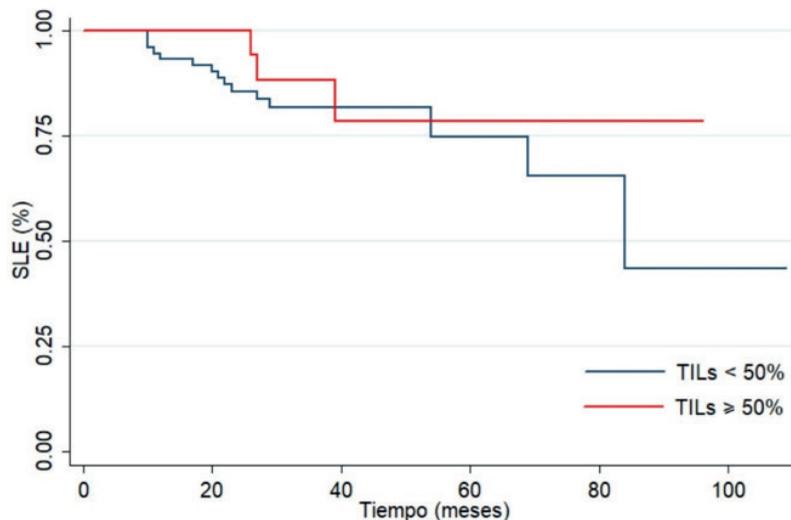
	Total	TILs < 50%	TILs ≥50%
Número de pacientes	107	84	23
Primera intención quirúrgica previo a la QNA			
Cirugía conservadora	29	22	7
Mastectomía	66	51	15
Inoperable (solo biopsia)	12	11	1
Tipo de cirugía realizada luego de QNA			
Cirugía conservadora	87	66	21
Mastectomía	19	18	1
Mastectomía con reconstrucción	1	0	1
Conversión quirúrgica			
SI	62	48	14
NO	45	36	9
Tasa de conversión quirúrgica	79,5%	77,4%	87,5%

QNA= quimioterapia Neoadyuvante

La conversión quirúrgica fue alcanzada en 62 pacientes que eran inoperables o candidatas a mastectomía de inicio, y que luego de la quimioterapia sistémica lograron ser operables o pasibles de tratamiento conservador, respectivamente (Tabla 2). El de-escalamiento quirúrgico logrado fue mayor en los LPBC respecto a aquellos con TILs < 50%, con una tasa de conversión quirúrgica luego del tratamiento sistémico de 87,5% vs 77,4%. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Evaluamos los TILs como un marcador pronóstico de sobrevida libre de evento (SLE) en 96 pacientes de la población en estudio, entre las cuales 75 presentaban tumores pobres en TILs, y 21 eran LPBC. El tiempo medio de seguimiento fue 39 meses [intervalo 5-109 meses]. Se excluyeron 11 pacientes del análisis por falta de seguimiento en el Hospital Durand luego de la cirugía. Fueron 18 pacientes las que presentaron progresión de la enfermedad. Las pacientes que sufrieron un nuevo evento representaban el 20% de aquellas con tumores con TILs < 50% y el 14,3% de aquellas con tumores ricos en TILs, con una SLE media de 27,9 y 30,7 meses respectivamente (intervalo 10-83 meses). No hubo asociación estadísticamente significativa entre las

Gráfico 3. Curvas de Kaplan – Meier: Sobrevida libre de evento (SLE) según TILs



altas concentraciones de TILs y la sobrevida libre de eventos (OR 0.60 [IC 95% 0,17- 2.09], p= 0.429). Se estimaron las curvas de supervivencia, mediante el modelo de Kaplan- Meier, comparando la SLE de las pacientes con TILs < 50% y con TILs ≥ 50% (ver Gráfico 3, curvas Kaplan Meier).

DISCUSIÓN

La respuesta patológica completa (pCR) se logró en el 17% del total de nuestra población en estudio y se obtuvo una tasa de pCR del 3,2% en los tumores Luminales like-HER2 negativos, de 36,8% en HER2 positivos y 34,6% en Triple Negativos, lo que se asemeja a la evidencia publicada. De hecho, en el recientemente publicado meta-análisis de Spring et al.⁹, la tasa global de pCR obtenida luego del tratamiento neoadyuvante fue de 21,5%, siendo mejores las tasas de respuesta en los tumores HER2 positivos (36,4%) y Triple Negativos (32,6%) respecto a los tumores luminales (9,3%).

Los resultados arrojados de nuestro estudio ponen en evidencia el valor de TILs estromales de la biopsia pre-tratamiento del CM como predictor de respuesta patológica y clínica completa a la neoadyuvancia, aunque que no hemos podido corroborar el factor pronóstico de los TILs. En efecto, el recuento de TILs estromales mayor o igual a 50% en la biopsia previo al tratamiento, fue predictor de respuesta patológica completa, lográndose una pCR en 39,1% en los tumores con alto infiltrado linfocitario. Demostramos que tanto la presencia de TILs \geq 50% como la presencia de Receptores hormonales negativos, se asocian a mayor pCR en el análisis multivariable de regresión logística ajustado a la edad, el tamaño tumoral, el estado axilar, grado histológico, subtipo histológico, y al estado de HER2. En otras palabras, según nuestros resultados, el alto infiltrado mononuclear aumenta 5 veces las chances de obtener pCR. Sin embargo, no hemos podido establecer una asociación significativa entre los TILs y la pCR para cada uno de los subtipos tumorales, debido seguramente, al bajo número de pacientes que presentó el evento (pCR) en nuestro estudio. Por esta razón, no podemos afirmar que los TILs son predictivos de respuesta exclusivamente en los tumores HER2 positivos y Triple Negativos, como la evidencia lo demuestra³⁵⁻³⁸, aunque si podemos inferir que los TILs no serían predictores de pCR en los tumores Luminal Like. En cuanto al valor pronóstico de los TILs, no hemos hallado asociación estadísticamente significativa entre en los TILs y la SLE, seguramente debido a la pequeña muestra y al corto tiempo de seguimiento de nuestras pacientes.

El estudio alemán de Denkert et al.²⁴ es uno de los pocos estudios retrospectivos que evalúa el valor predictivo y pronóstico de los TILs en todos los subtipos moleculares, incluyendo los Luminales like. En esta publicación, que incluía 3771 pacientes de 6 estudios randomizados de neoadyuvancia del German Breast Cancer Group, se analizaron los infiltrados mononucleares estromales y los intratumorales

de las biopsias previas al tratamiento y se evidenció la asociación entre el mayor infiltrado linfocitario tumoral y la mayor pCR en todos los subtipos moleculares. A su vez, se constató mayor sobrevida libre de enfermedad en los CM ricos en TILs con perfil inmunohistoquímico Triple Negativo y HER2 positivos, como así también mayor sobrevida global en tumores Triple Negativos con TILs altos. Asimismo, Loi et al.³⁹ han demostrado en un pooled análisis de más de 2000 pacientes, el fuerte valor pronóstico de los TILs estromales en adyuvancia de los estadios tempranos de CM Triple negativo.

Del mismo modo, en la revisión sistemática y el metaanálisis de Mao et al.²⁹, los tumores con predominio linfocitario predijeron mayores tasas de pCR en los subtipos Triple negativo y HER2 positivos pero no así en los tumores con receptores de estrógenos positivos. De acuerdo a este meta-análisis, en el que se incluyeron 3271 pacientes de 13 estudios publicados, la presencia de Carcinomas de mama con predominio linfocitario (TILs mayor a 50 o 60%) aumenta 4 veces las chances de lograr pCR, independientemente de si se detectaron los TILs en el estroma, intratumoral o en ambos sitios. Asimismo, en el análisis multivariable ajustado a la edad, tamaño tumoral, subtipo histológico, grado tumoral, compromiso axilar, estado de RH y el esquema quimioterápico, los TILs continuaron siendo un marcador independiente para una mayor tasa de pCR.

En un estudio de cohorte publicado por Kurozumi et al.⁴⁰, en el que 128 pacientes con tumores HER2 recibieron tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab, se ha constatado no sólo que el alto recuento de TILs estromales iniciales predicen mayores tasas de pCR, sino que también en aquellos que no alcanzaron pCR, las mayores concentraciones de TILs en el tumor residual mostraron mejor pronóstico que aquellos tumores residuales con bajos TILs. En efecto, son varios los estudios que sugirieron que la evaluación de los TILs en el tumor residual luego de la neoadyuvancia también podría tener un valor pronóstico en aquellos pacientes en los que no se alcanzó la respuesta patológica completa. Kurozumi⁴⁰ y Hwang et al.⁴¹ evaluaron los TILs entre las pacientes con tumores HER2 positivos que no alcanzaron pCR luego de la neoadyuvancia con Trastuzumab y observaron que aquellos tumores residuales con alto recuento linfocitario se asociaron a un pronóstico significativamente mejor en comparación con los tumores residuales con un bajo porcentaje de TILs. Del mismo modo, Dieci et al.⁴² compararon los niveles de expresión de TILs en tumores Triple Negativos antes y después del tratamiento sistémico neoadyuvante en las pacientes que no lograron pCR e informaron también pronósticos significativamente mejores en el grupo con alta expre-

sión de TILs en tumores residuales. Por esta razón, sería interesante para un futuro estudio, realizar la evaluación del porcentaje de TILs en los tumores residuales y así poder identificar entre los pacientes que no logran pCR, aquellos que podrían tener mejor pronóstico.

No está establecido el punto de corte para hablar de infiltración linfocitaria dominante. Los diferentes autores establecen su propio valor de corte de TILs, por lo que algunos utilizaron la mediana⁴³, otros más del 10%¹⁰ o incrementos de 10% de TILs^{10,11,35} y también el término de cáncer de mama con predominio linfocitario (LPBC).^{10-11,38} Este último es un término descriptivo y típicamente usado con un umbral de linfocitos estromales de alrededor del 50%-60% del área de la superficie del estroma.²⁸ Es el caso de Denkert et al., que definen a los LPBC a aquellos tumores con valores de TILs $\geq 60\%$. En nuestro estudio hemos decidido que el valor de corte sea 50%.

Los TILs están presentes en todos los CM en distintas proporciones según los distintos subtipos moleculares, siendo más probable encontrar mayor infiltrado linfocitario en los tumores más agresivos de alto grado y con RH negativos. Al igual que Denkert et al.²⁴, hemos demostrado que los tumores HER2 positivos y en los Triple Negativos presentan mayor porcentaje de TILs, en comparación con los tumores Luminales like. La diferencia del infiltrado linfocitario en los diferentes subtipos moleculares de CM podría llegar a explicar el impacto diferencial de los TILs en cuanto a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y el pronóstico en los subtipos HER2 positivos y Triple Negativos, respecto a los Luminales.

La evaluación de los TILs en la biopsia tumoral previo al tratamiento sistémico, no sólo nos permite tomar conocimiento de la respuesta inmune preexistente del paciente, sino que también nos permite identificar un subgrupo de CM que van a tener mejor respuesta a la neoadyuvancia. Hasta ahora, no se recomienda usar a los TILs en la toma de decisión para indicar tratamiento sistémico, puesto que no existen actualmente pautas de evaluación estandarizadas e información confirmada.⁴⁴ Es así que los TILs estromales sólo proporcionan una información útil para los oncólogos y mastólogos para identificar un subgrupo de pacientes que tendrán mayor beneficio con la neoadyuvancia y mejor pronóstico. El panel de St Gallen 2019⁴⁵ recomendó caracterizar los TILs en el CM Triple Negativo debido a su valor pronóstico. Sin embargo, los datos son insuficientes para recomendar a los TILs como prueba para guiar las opciones de tratamiento adyuvante o neoadyuvante en los tumores Triple Negativos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el pequeño tamaño de la muestra, el diseño retrospectivo y el corto tiempo de seguimiento. Al estudiar la asociación entre el bajo número de eventos acontecidos (pCR) y todas las variables consideradas, disminuyó el impacto estadístico de la investigación. A su vez, cabe destacar que no hemos llevado a cabo el análisis de la lectura de los TILs estromales de forma independiente y cegada de los dos patólogos de la institución. Hubiese sido interesante estudiar la correlación de la observación de ambos patólogos y demostrar la validez analítica en la evaluación de los TILs interobservador.

Para concluir, la relevancia clínica de los TILs radica en su valor predictivo a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico, sobre todo en los tumores Triple Negativos y HER2 positivos. Para lograr cotejar nuestros resultados con la evidencia publicada, en vísperas de un próximo estudio, será necesario incluir un mayor número de pacientes, prolongar el tiempo de seguimiento, y sería enriquecedor, no sólo evaluar los TILs en la biopsia previo al tratamiento, sino también en el tumor residual de aquellos que no logran pCR.

CONCLUSIÓN

En este estudio se ha evidenciado la relevancia clínica de los TILs como predictor de respuesta a la neoadyuvancia en los tumores de mama RH negativos. Nuestros resultados indican que existe correlación entre los tumores ricos en TILs y la mayor tasa de pCR en los tumores RH negativos. También se comprobó asociación entre los TILs y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, tanto en tumores RH negativos y como HER2 positivos, aunque sin impacto estadísticamente significativo sobre la tasa de conversión quirúrgica. Puesto que no obtuvimos asociación significativa entre el valor de TILs y la SLE, no hemos logrado revelar el valor pronóstico de los TILs estromales.

REFERENCIAS

- Holmes D, et al. Performance and Practice Guideline for the Use of Neoadjuvant Systemic Therapy in the Management of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(10):3184-90. doi: 10.1245/s10434-015-4753-3. Epub 2015 Jul 30. ◀
- Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* (2014) 384:164–172. ◀◀
- Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 16, 2672–2685 (1998). ◀
- Bear H, D. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 24, 2019–2027 (2006). ◀
- Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, et al. (2012) Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol* 19(1): 253–258. ◀
- Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q (2011) Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 47(14): 2084–2090. ◀
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26(8): 1275–1281. ◀
- Von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 30, 1796–804 (2012). ◀
- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 11]. *Clin Cancer Res*. 2020;clincanres.3492.2019. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492. ◀◀
- Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–113. ◀◀◀
- Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S, Loibl S et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One* 2013;8:e79775. ◀◀◀
- Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:983–991. ◀
- DeNardo DG, Coussens LM: Inflammation and breast cancer: Balancing immune response—Crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 9:212, 2007. ◀
- Koebel CM, Vermi W, Swann JB et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903–907. ◀
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16–25. ◀
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–1570. ◀
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21:137–148. ◀
- Demaria S, Volm MD, Shapiro RL et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3025–3030. ◀◀
- Ma Y, Kepp O, Ghiringhelli F et al. Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. *Semin Immunol* 2010; 22: 113–124. ◀◀

20. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success?. *J Clin Invest.* 2008;118(6):1991–2001. doi:10.1172/JCI35180. ◀ ◀
21. Loi S, Sirtaine N, Piette F et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860–867. ◀
22. Loi S, Michiels S, Salgado R et al. Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1544–1550. doi:10.1093/annonc/mdu450. ◀
23. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2959-2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491 ◀
24. Carsten Denkert, Gunter von Minckwitz, Silvia Darb-Esfahani, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy, *Lancet Oncol* 2018; 19: 40–50, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X). ◀ ◀
25. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 4: 228–41. ◀
26. West, N. R. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 13, R126 (2011). ◀
27. Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448–455. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0830. ◀
28. R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 26: 259–271, 2015. doi:10.1093/annonc/mdu450. ◀ ◀
29. Mao Y, Qu Q, Zhang Y et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e115103. doi:10.1371/journal.pone.0115103. ◀ ◀
30. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:467–476. ◀
31. Gabriel NH, James LC, Carl JD, Stephen BE, Elizabeth AM, Hope SR, et al. Breast. In: Mahul BA, editor. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. pp. 589–628. ◀
32. Patrick L. Fitzgibbons, MD*; James L. Connolly*, MD; Mary Edgerton, MD, PhD; Ross Simpson, MD. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. 2020 College of American Pathologists (CAP). www.cap.org/cancerprotocols. ◀
33. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2784–2795. ◀
34. WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organisation Offset Publication, No. 48. 1979. ◀
35. Loi S, Jose VL, Bono P, Sirtaine N, Jose V, et al. (2013) Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer. *Cancer Res* 73(24 Suppl): Abstract nrS1-05. ◀ ◀
36. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, et al. (2012) Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 132(3): 793–805. ◀
37. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, et al. (2012) Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Human Pathol* 43(10): 1688–1694. ◀
38. Denkert C, Loibl S, Salat C, Sinn BV, Schem C, et al. (2013) Increased tumor-associated lymphocytes predict benefit from addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for tri-

- ple-negative and HER2- positive early breast cancer in the GeparSixto trial (GBG66/AGO-B). *Cancer Res* 73(24 Suppl): Abstract nr S1-06. ◀ ◀
39. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-569. doi:10.1200/JCO.18.01010. ◀
40. Kurozumi, Sasagu & Inoue, Kenichi & Matsumoto, Hiroshi & Fujii, Takaaki & Horiguchi, Jun & Oyama, Tetsunari & Kurosumi, Masafumi & Shirabe, Ken. Prognostic utility of tumor-infiltrating lymphocytes in residual tumor after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Scientific Reports*(2019) 9:1583 | <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38272-1>. ◀
41. Hwang, H. W., Jung, H., Hyeon, J., Park, Y. H., Ahn, J. S., Im, Y.-H., ... Cho, E. Y. (2018). A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. doi:10.1007/s10549-018-4981-x. ◀
42. Dieci, M. V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 26, 1518 (2015). ◀
43. Liu S, Duan X, Xu L, Xin L, Cheng Y, Liu Q, et al. Optimal threshold for stromal tumor-infiltrating lymphocytes: its predictive and prognostic value in HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):239e49. ◀
44. Iwamoto T, Kajiwaraya Y, Zhu Y, Iha S. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2020. doi: 10.21037/cco.2020.01.06. ◀
45. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Me pareció muy interesante la experiencia presentada por su grupo de trabajo que los estimula a seguir avanzando en el tema. Por ejemplo, como dijo al final, en el análisis de los TILs en aquellos casos que no lograron la pCR. Como así también, tal vez, en este subgrupo, para seleccionar casos que "a priori" no serían buenos candidatos para quimioterapia neoadyuvante. Me refiero a los luminales A. Pero que sean luminales A predominantemente linfocitarios, como usted demostró, con aumento de TILs, tal vez eso sí, los luminales A serían buenos candidatos a quimioterapia neoadyuvante, dentro de este grupo que, "a priori", no tendría respuesta. Todo esto como una línea de investigación para más adelante. ¿No?

Dr. Feldman: Sí, ahora tenemos el doble de n, así que sería mucho más interesante presentar este trabajo dentro de un año y tener mejores resultados. De todas maneras, hay muchos luminales en este trabajo. Ahora hacemos también bastante neohormonoterapia a los tumores luminales, sobre todo a los luminales A. Sería bueno ver los datos a futuro y confrontarlos con el tumor residual y el valor de TILs, a ver si eso nos cambia el pronóstico. La tendencia hoy es: a mayor TILs, mejor pronóstico, pero los valores no fueron significativos, lamentablemente.

Dr. Corrao: Primero, quería felicitarla a Carolina, me parece muy bueno el trabajo. Observamos que hay una asociación muy fuerte entre TILs mayor de 50% y tipos de inmunohistoquímica, que ya sabemos que tienen una mayor tasa de respuesta patológica completa. Es por esto que quería saber, si en la práctica diaria, están considerando solamente los TILs como para definir un tratamiento, porque por lo que vos mostraste, por ahora, los TILs se asocian a tipos tumorales que ya sabemos que van a responder mejor.

Dr. Feldman: No usamos los TILs como para guía de tratamiento. De hecho fue algo que me incentivó más a hacer este trabajo, porque teníamos el

resultado de los TILs y dije: ¿para qué sirven, me pronostica algo, me predice que va a tener más respuesta? Eso fue lo que me motivó el trabajo. Pero no lo saco como para guiar un tratamiento.

Dr. Dávalos Michel: Felicito a la doctora por el trabajo. Quería preguntarle si siempre, cuando tienen tumores triple negativos, cualquiera sea el tamaño, hacen neoadyuvancia.

Dr. Feldman: Generalmente a todos esos tumores mayores de 2 cm hacemos neoadyuvancia.

Dr. Dávalos Michel: ¿Qué pasa si esos TILs tienen alguna importancia en la adyuvancia? Creo que todavía no, porque dijeron que no tenían suficiente para la sobrevida. Yo no sé si ustedes lo hacen como investigación, porque con un tumor de 2 cm se puede hacer tranquilamente una cirugía conservadora de acuerdo con el tamaño de la mama. Entonces, no sé si ustedes lo están haciendo por investigación o por necesidad. Porque yo, un tumor de 2 cm en mama grande puedo realizar una cirugía conservadora. ¿Ustedes están haciendo esto para investigar la respuesta a la neoadyuvancia y ver el valor de los TILs? No entiendo muy bien cuál es el objetivo del trabajo, independientemente del valor de los TILs que sí lo entiendo. Porque si yo puedo operar a una paciente, la opero. Parece ser que ustedes quieren investigar, independientemente del tumor, porque al tumor de 2 cm, no necesariamente necesita achicarlo para hacer una cirugía conservadora. Entonces quisiera saber cuál es el objetivo de ustedes.

Dr. Feldman: No necesariamente, tiene usted razón. Lo que sí, el triple negativo y estar positivo mayores de 2 cm, a todos le hacemos igual neoadyuvancia, pero sobre todo para esta oportunidad de darle un tratamiento posterior con capecitabine o TM1 los tumores con enfermedad residual. Eso por un lado. A los tumores luminales también le hacemos finalmente, antes se hacía mucha más quimioterapia, sobre todo en los luminales B o con la axila positiva o localmente avanzados, sí hace-

mos neoadyuvancia, pero sobre todo para disminuir el volumen tumoral. Tuvimos bastante tasa de conversión quirúrgica alta en los luminales y esto nos sigue incentivando a hacer quimioterapia o unihormonoterapia en los tumores luminales por más que sean candidatos a cirugía de inicio. Todas las pacientes que son axilas positivas y que ya sé que se van a beneficiar por la quimioterapia neoadyuvante después, les planteo hacer quimioterapia antes. Eso lo seguimos haciendo.

Dr. Fuleston: Quería felicitarte, muy interesante el trabajo. Veo que no es complicada la inmunomarcación porque la hacen los patólogos directamente sobre los preparados. Quería preguntarte sobre los HER-2 puros, que si no entendí mal es Trastuzumab + quimio, si no usan doble bloqueo en los HER-2 como neoadyuvancia y cuál es el corte exacto del tamaño del HER-2 negativo, donde ustedes comienzan con el doble bloqueo en la neoadyuvancia, si es que lo usan.

Dra. Feldman: El tema del doble bloqueo en nuestro medio es el problema de acceso. En general no les podemos ofrecer a todas las pacientes el doble bloqueo porque no tienen acceso, sobre todo, al pertuzumab. Entonces, a falta de acceso, le hacemos antraciclinas o taxanos más trastuzumab, pero muchas hacen el esquema incompleto o sin pertuzumab y ese es el problema en nuestro medio en un hospital público. Por lo tanto, antes que nada, trastuzumab solo, esa es la verdad. Con respecto al tamaño, a partir de los 2 cm también hacemos neoadyuvancia, en HER-2 se podría considerar en más de 1 cm o 2 cm con axila positiva y se puede discutir si hacemos o no neoadyuvancia también a esos pacientes.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Feldman, felicitaciones.

Evaluación Clínico-epidemiológica de mujeres jóvenes con cáncer de mama en sector público de la provincia de Neuquén.

Romina N. Nicoletti¹, Luciana M. Rach², Susana Morales³

RESUMEN

Introducción

El Cáncer de Mama es la principal causa oncológica de muerte en la mujer, se estima que se presenta en un 5-7% en pacientes menores de 40. La edad es un factor de riesgo independiente de peor pronóstico. Se presentan con mayor agresividad. Los subtipos moleculares más frecuentes publicados en este grupo etario son los HER+ y los triple negativo (TN). El objetivo del trabajo es identificar y valorar la frecuencia y características clínica e histológica de las pacientes con Cáncer de mama menores de 40 años en Salud Pública de la Provincia de Neuquén durante el período 2011-2017.

Material y método

Es un estudio observacional de cohorte retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico Anatomopatológico de cáncer de Mama menores de 40 años, abordadas en HPN durante el período del 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2017.

1 Médica tocoginecóloga Hospital Provincial Neuquén (HPN). 2 Médica Tocoginecóloga especialista en Mastóloga, HPN. 3 Médica Tocoginecóloga especialista en Mastóloga, HPN

Correo electrónico: romi_nicoletti@hotmail.com,
lucianarach@yahoo.com.ar,
susanaemoraless@yahoo.com.ar

Resultados

Ingresaron 459 pacientes con Cáncer de Mama en el período 2011-2017 de las cuales 45 fueron menores de 40 años (9,8%). La media de edad fue de 33 años. Los estadíos fueron; EIIB en 13 pacientes (29%), EIV, EIIIA y EIIA con 7 cada uno (15,5%), EIIIB y EIIIC 4 (9%), EI 2 (4,5%), una paciente con CDIS (2%). En cuanto al subtipo molecular se presentaron 6 Luminal A (13%), Luminal B 12 (27%), Luminal B + Her 13 (29%), Her + 4 (9%) y TN fueron 9 casos (20%).

Conclusiones

En su mayoría se presentaron como localmente avanzados, 78% versus el 22% de los casos en estadíos iniciales, siendo el estadío más frecuente el EIIB, seguidos por EIIIA y en tercer lugar EIV, representan el 67%. Los subtipos moleculares más frecuentes fueron los de peor pronóstico (Luminal B+Her, TN y HER+ en conjunto el 59% de los casos). Esto concuerda con lo publicado, tratándose de cánceres con mayor potencial agresivo.

Palabras Clave

Cáncer de mama, mujer joven, factor de riesgo

ABSTRACT

Introduction

Breast Cancer is the main oncological cause of death in women, it is estimated that it occurs in 5-7% in patients under 40 years old. Age is an independent risk factor of a worse prognosis. They are more aggressive. The most frequent molecular subtypes published in this age group are HER + and triple negative. The work objective is to identify and assess the frequency and clinical and histological characteristics of patients with breast cancer under 40 years in Public Health of the Province of Neuquén during the period 2011-2017.

Material and method

It is an observational retrospective cohort study. All patients with a pathological diagnosis of breast cancer under 40 years old, treated in PNH during the period from January 1, 2011 to December 31, 2017 were included.

Results

459 patients with Breast Cancer were admitted in the period 2011-2017, of which 45 were under 40 years of age (9.8%). The average age was 33 years. The stages were; EIIB in 13 patients (29%), EIV, EIIIA and EIIA with 7 (15,5%), EIIIb and EIIIC 4 (9%), EI 2 (4,5%), one patient with DCIS (2%). Regarding the molecular subtype, there were 6 Luminal A (13%), Luminal B 12 (27%), Luminal B + Her 13 (29%), Her + 4 (9%) and TN were 9 cases (20%).

Conclusions

Most of them presented as locally advanced, 78% versus 22% of the cases in initial stages, the most frequent stage being IBIS, followed by IBD and in third place IVUS, representing 67%. The most frequent molecular subtypes were those with the worst prognosis (Luminal B + Her, TN and HER + together in 59% of cases). This agrees with what has been published, in the case of cancers with greater aggressive potential.

Key words

Breast cancer, young woman, risk factor

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte en mujeres por neoplasias a nivel mundial. Se considera una enfermedad del envejecimiento, pero se estima que se presenta en un 5-7% en pacientes menores de 40 años.¹⁻³ La edad de aparición del CM en pacientes jóvenes es un factor de alto riesgo por sí mismo. La importancia en este grupo etario radica en la dificultad para el diagnóstico, lo que lleva a una mayor presentación en estadios avanzados, y generalmente con comportamiento más agresivo, con mayores años de vida perdidos debido a esta enfermedad.⁴⁻⁶ Se presentan con mayor frecuencia los subtipos moleculares TN y HER positivos, mayor riesgo de recaídas y muerte que en la población adulta mayor, a pesar de tratamientos agresivos. De manera particular la calidad de vida de las mujeres jóvenes se ve afectada no solo a nivel físico, debido al tratamiento como infertilidad, menopausia precoz, osteoporosis, sino también con importante repercusión psicosocial, como afeción de la vida laboral, imagen corporal, relación de pareja, estigmatización, cuidado de los hijos.^{2,7,8}

La provincia de Neuquén tiene una población de 550.344, de los cuales 276.038 son mujeres (Censo 2010), se estima que el CM en la provincia tiene una tasa de mortalidad 25,1 por 100000 habitantes. En el año 2015 se presentó un trabajo el cual consistió en la descripción clínico epidemiológica de nuestra población joven abarcando los años 2001 a 2010, en el HPN, durante dicho período se presentaron 430 casos de mujeres con CM de las cuales 36 (8,4%) fueron menores de 40 años, un 54% fueron estadios localmente avanzados (>IIB) y un 6% metastásicos.⁹ Si bien la incidencia es baja existe una valoración subjetiva que estos casos se están presentando con mayor frecuencia. El objetivo de este estudio es identificar y valorar la frecuencia y características clínica e histológica de las pacientes diagnosticadas con CM menores de 40 años en el sector de Salud Pública de la Provincia de Neuquén durante el período 2011-2017.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Los datos fueron obtenidos del Comité de tumores, Historias Clínicas e informes de Anatomía patológica del HPN. La atención de los casos oncológicos de mama en la Salud Pública de Neuquén se centraliza en dicha institución. Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico

Anatomopatológico de CM menores de 40 años, abordadas por el sector de Mastología del HPN durante el período del 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron paciente que fueron tratadas y seguidas en el sector privado, y pacientes de 40 años o mayores. A todas las biopsias se les realizó inmunohistoquímica (IHQ), para la clasificación molecular subrogada por IHQ, cuyo perfil incluyó Receptor de Estrógeno (RE), Receptor Progesterona (RP), HER 2, KI 67. Se consideró positivo cualquier receptor hormonal mayor o igual a 1% y HER 2 con intensidad 3+, en los casos 2+ se derivó la muestra para realizar técnica de FISH, para su clasificación (tabla 1). Se evaluaron además datos epidemiológicos e histológicos en todos los casos. Para el análisis estadístico de las variables cualitativas, se utilizaron porcentajes y frecuencias absolutas. Para variables continuas, se utilizaron medias e intervalos de confianza de la media. Para el análisis se utilizó el programa Epi Info versión 7.2.2.6

Tabla 1.

Luminal A	RE+ RP + (>20%) y/o KI67 <14% HER-
Luminal B	RE+ RP + (>20%) y/o KI67 <14% HER-
Luminal B HER+	RE+ RP+/- HER+
HER+	HER+ RE- RP-
Triple negativo	RE- RP- HER-

Gráfico 1.

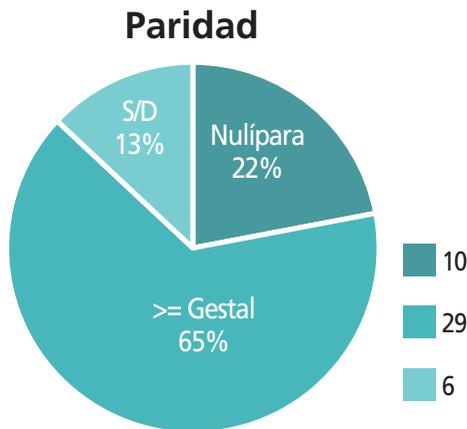
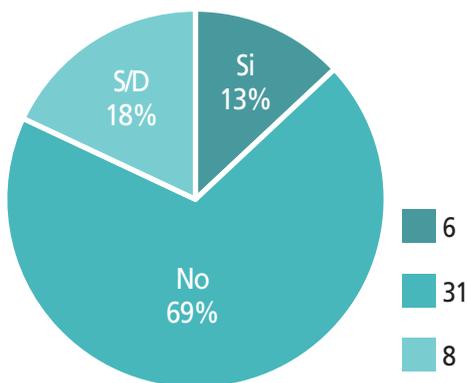


Gráfico 2

Antecedentes familiares



RESULTADOS

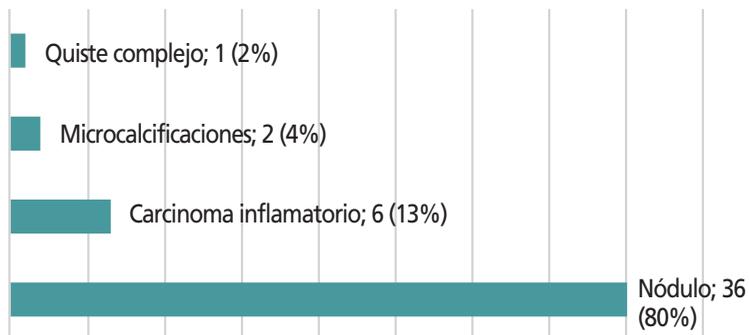
Ingresaron 459 pacientes con diagnóstico de CM en el período 2011-2017 de las cuales 45 fueron menores de 40 años (9,8%), y dentro de las mismas 23 eran menores de 35 años (5%). La media de edad de las pacientes menores fue de 33 años, con una edad máxima de 39 años y una mínima de 27 años.

Como antecedentes personales, 10 pacientes (22%) eran nulíparas, 29 (65%) tenían una gesta o más y en 6 casos (13%) no se obtuvo este dato (Gráfico 1).

De las pacientes, 27 (60%) tenían antecedente de Lactancia (más de un año). En 5 casos (11% de mujeres jóvenes, 1% del total de CM diagnosticados durante el período del estudio) se presentó CM y embarazo (1 en 1er trimestre de embarazo, 4 diagnosticado en puerperio). Presentaban antecedentes familiares de Cáncer de Mama 6 pacientes (13%) (Gráfico 2). Se le solicitaron estudios genéticos a 4 de las pacientes (9%).

Gráfico 3

Presentación clínica

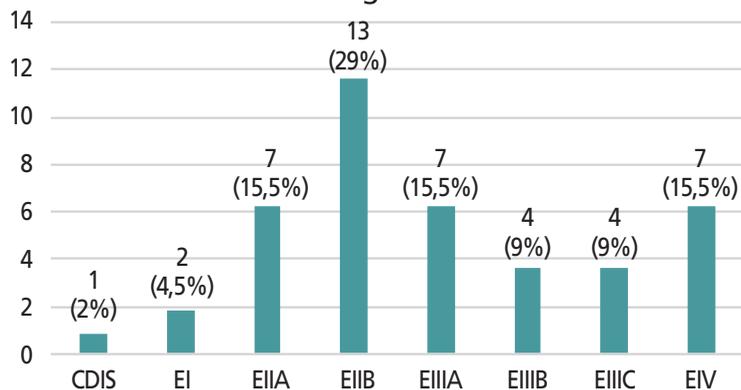


Tenían uso de método anticonceptivo hormonal mayor a 5 años 20 pacientes (45%), 19 no presentaban este antecedente (42%) y en 6 casos no se obtuvo el dato (13%).

En cuanto a la presentación clínica la mayoría 36 pacientes (80%) consultaron por nódulo palpable, en 6 pacientes (13%) el cuadro de presentación fue un carcinoma inflamatorio, 2 casos (5%) tenían microcalcificaciones y en un caso (2%) se presentó como quiste complejo (Gráfico 3).

Gráfico 4

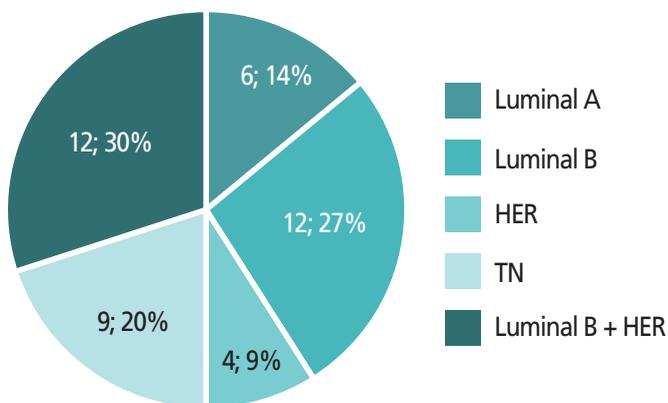
Estadíos anatómicos Según AJCC



Los estadíos en orden de frecuencia fueron en primer lugar EIIB en 13 pacientes (29%), seguido con 7 pacientes (15,5%) EIV, EIIB y EIIB. Luego EIIB y EIIB con 4 pacientes (9%), dos pacientes presentaron EI (4,5%), una paciente con CDIS (2%) (Gráfico 4). La mediana de Ki 67 fue 33% (80%-1%). Con respecto al grado histológico fue en igual cantidad G2 y G3 con 18 pacientes cada uno (40%), hubo 5 pacientes que presentaron G1 (11%) y en 4 casos no se obtuvo el dato (9%). En cuanto al subtipo molecular subrogado por IHQ se presentaron 6 casos Luminal A (13%), Luminal B 12 casos (27%), Luminal B + Her en 13 casos (29%), Her + en 4 casos (9%), TN fueron 9 casos (20%) y 1 caso no se obtuvo el dato (2%) (Gráfico 5).

Gráfico 5

Subtipos moleculares



El subtipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal invasor (CDI) tipo NOS en 41 casos que representa el 91% de las pacientes y hubo un caso de carcinoma ductal in situ (CDIS), uno microinvasor, uno metaplásico y uno micropapilar que representan el 2% cada uno.

Realizaron quimioterapia neoadyuvante (QTNeo) 24 pacientes (53%). La cirugía realizada fue Mastectomía Radical Modificada (MRM) en 12 pacientes (27%), cirugía conservadora (CC) con vaciamiento axilar (VAC) en 18 pacientes (40%, en seis casos biopsia de ganglio centinela (BGC) +), tres CC + BGC (7%), se realizaron dos mastectomías simples (4%), dos mastectomías con BGC (4%) y una CC (2%), 7 pacientes no se operaron (16%) de las cuales 5 eran EIV y dos continuaban con QT-Neo al finalizar el período de estudio.

DISCUSIÓN

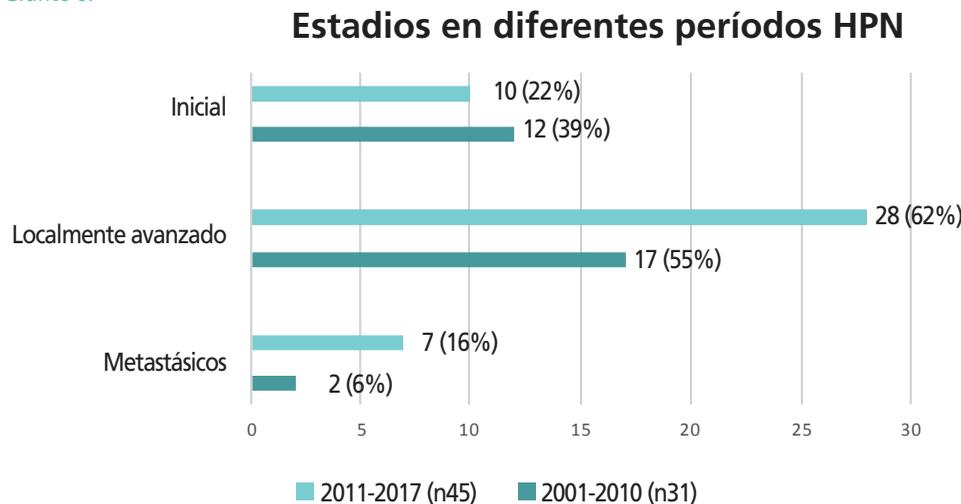
La definición de mujer joven genera discusión, existen diversos cortes para la edad. EUSOMA define como mujer joven a aquella por debajo de 40 años y como mujer muy joven a la menor de 35 años. Debido a esto en la bibliografía evaluada la incidencia varía dependiendo de este corte, siendo menor la incidencia en los casos de mujeres muy jóvenes. Otros trabajos toman de corte a las mujeres pre y postmenopausicas. En nuestro estudio se tomó el corte de menores de 40 años con una incidencia de 9,8%. Las series estadounidenses de Carey K. Anders que reporto un índice más bajo del 6,6%,¹⁰ En cambio, la de Bharat presentó la misma incidencia de mujeres jóvenes del 9,8%.¹¹ En América latina, Malvasio en Uruguay reporto el 5,4%.¹² siendo más baja que en nuestra población. Comparando con un estudio de México presentó una tasa mucho más alta del 15% al igual que una serie de India cuya incidencia fue del 13%.^{13,14} En estudios locales Torrez Monrroy describe una incidencia del 5%¹⁵, mucho menor que nuestro resultado, no se vió diferencia significativa con el estudio de Martinez M en nuestra institución que fue del 8,4%.⁹

La media de la edad es similar a la bibliografía, fue de 33 años. Con respecto a los antecedentes un 13% presentaban a familiares de primer grado afectados por Cáncer de mama. Un porcentaje similar comparado a una publicación de Brasil¹⁶ con el 11%. Siendo inferior a la serie de Bharat y la serie de Sidoni¹⁷ en Italia con un 41% y 24% respectivamente. En cuanto a CM y embarazo nuestra población representaba el 11%, similar a lo descrito en el estudio de Allemand, con un 12,8%.¹⁸ Siendo el 1% un porcentaje dentro de lo establecido en la bibliografía en incidencia independiente de la edad, que ronda entre un 1 al 3%.¹⁰

De nuestros casos tienen realizado asesoramiento genético solo 4 pacientes (9%), un porcentaje muy bajo.

En cuanto a la presentación clínica el 80% de los casos consultó por tumor palpable, coincidiendo con la bibliografía de manera unánime, ya que en todas las series evaluadas existe un alto porcentaje de lesiones palpables.^{8-17,19} Esto puede reflejar una consulta tardía debido a la densidad mamaria aumentada, en este grupo etario o a la falta de información dirigida a estas mujeres. En concordancia a lo antes mencionado los estadios localmente avanzados se observan con mayor frecuencia, en primer lugar, EIIB en 29%, EIV, EIIIA y EIIB 15,5%, solo el 4,5% de nuestra población se presentó como EI. Coincidiendo con la bibliografía. La serie de Uruguay informó un porcentaje más alto en estadios iniciales la distribución fue EI 21,5%, EII 44%, EIII 31%.¹² En la serie de México 19% presentaron enfermedad temprana, 67.5% enfermedad localmente avanzada y 13.5% enfermedad metastásica.¹³ Comparando con el estudio local de Martínez M.L. presentó Estadios localmente avanzados en 54% y EIV 4%, se observa un aumento importante de pacientes con metástasis éste último período. (Gráfico 6).⁹ Coincidiendo este último estudio con porcentaje similar de EIV del 3% la serie de Bharat.¹⁰

Gráfico 6.



Como ya está establecido en la literatura se trata de tumores más agresivos en conjunto GH 3 y 2 que representan el 80%, y una media de Ki 67 del 33%.^{10,16,20}

El subtipo molecular con mayor frecuencia fue Luminal B + HER 29% seguido de Luminal B en un 27%, TN 20%, Luminal A 13% y en último lugar de frecuencia Her + en 9%. Concorde a la bibliografía

existe mayor sobreexpresión Her y TN, lo que reafirma que se trata de tumores biológicamente más agresivos.^{1,7,21-23} Por dicho motivo también contamos con un mayor porcentaje de Quimioterapia Neoadyuvante (QTNeo) en el 54% de nuestras pacientes.

En cuanto al tratamiento quirúrgico nuestra población a pesar de ser estadios más avanzados presenta un 49% de cirugías conservadoras. Un porcentaje alto, al igual que las series locales publicadas por Sigal y Col.²⁴ Múltiples estudios han demostrado que no se mejora la supervivencia libre de enfermedad realizando mastectomía a las pacientes jóvenes.^{1,3,24} Nuestra serie no evalúa el seguimiento y recidivas locales o a distancia de esta población. Existe un aval científico que los tratamientos más agresivos no mejoran la SLE y la SG, tanto en el tratamiento locoregional como en el tratamiento sistémico.

El factor pronóstico está más relacionado con las características biológicas agresivas de este tipo de tumores que solo con la edad de presentación.^{10,22,25}

CONCLUSIÓN

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama representan un grupo único de pacientes que frecuentemente enfrentan los desafíos de una enfermedad de mayor riesgo. Acorde a la bibliografía, se presentan como casos en su mayoría localmente avanzados, representando el 78% versus el 22% de los casos se presentaron en estadios iniciales.

Los subtipos moleculares más frecuentes fueron los de peor pronóstico. Esto concuerda con lo publicado, tratándose de cánceres con mayor potencial agresivo. En cuanto a la hipótesis de que se están observando con mayor frecuencia esta patología en pacientes menores de 40 años se vio que existe un pequeño aumento (9,8% vs 8,4%), no significativo.

En base al porcentaje que recibió asesoramiento genético, podemos afirmar que son subóptimos en nuestra población. Siendo importante a partir de esta serie mejorar en cuanto a su solicitud.

Es indispensable identificar los grupos de alto riesgo que pueden padecer cáncer de mama antes de los 40 años, para intervenir oportunamente mediante estudios más eficaces y lograr diagnosticar esta neoplasia más tempranamente, que sigue siendo un desafío a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Rachel A. Freedman, Ann H. Partridge; Management of breast cancer in very young women. *The Breast* 22 (2013) S176eS179. ◀◀◀
2. Anders C, Jonson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237-49 ◀
3. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer Fatima Cardoso a, b, Sibylle Loibl c, Olivia Paganí d, Alessandra Graziottin e, Pietro Panizza f, Laura Martincich g, Oreste Gentilini h, Fedro Peccatori i, Alain Fourquet j, Suzette Delalogue k, Lorenza Marotti l, Fré'dérique Penault-Llorca m, Anna Maria Kotti-Kitromilidou n, Alan Rodger o, Nadia Harbeck ◀◀
4. Azim and Partridge. *Biology of breast cancer in young women Breast Cancer Research* 2014, 16:427 ◀
5. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA: Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in – earlystage disease. *J Am Coll Surg* 2009, 208:341–347. ◀
6. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA: J Am Med Assoc.* 2013;309(8):800e5. ◀
7. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009;198:538-43. ◀◀
8. A. Nieto, M. Menéndez, E. Martínez, C. Carralafuente, C. López de la Manzanara. El cáncer de mama por debajo de los 40 años. *Clin Invest Gin Obst*, 26 (1999), pp. 416-419 ◀◀
9. Martínez M.L, Morales E. S. Cáncer de mama en mujeres jóvenes: descripción clínico-epidemiológica de nuestra población. *Jornadas Docencia Hospital "Dr Castro Rendón". Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén* 2015. ◀◀◀
10. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009;36(3):237–249 ◀◀◀
11. Bharat, A., Aft, R.L., Gao, F. and Margenthaler, J.A. (2009), Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J. Surg.Oncol.*, 100:248-251. ◀◀
12. S. Malvasio, A. Schiavone, N Camejo, C. Castillo, N. Artagaveytia, C. Di Matteo, B. Caserta, R. Notejane, I. Alonso, L. Delgado; Características clínicopatológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. *Rev Méd Urug* 2017; 33(2):94-101 ◀◀
13. Cynthia Villarreal-Garza, Alejandra Platas, Juan Enrique Bargalló-Rocha Federico Lasa, Nancy Reynoso, Christian Águila-Mancera, Robin Shaw-Dulin, Claudia Arce-Salinas, Fernando LaraMedina, Bertha Alejandra Martínez Cannon, Alejandro Mohar Betancourt; Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Mexicana de Mastología Enero-Abril, 2015 / Volumen 5, Número 1 / pp 12-17* ◀◀
14. Sharma D, Singh G. Breast cancer in young women: A retrospective study from tertiary care center of north India. *South Asian J Cancer.* 2017 Apr-Jun;6(2):51-53 ◀◀
15. K. Torrez Monrroy, A. L. Ulloa Bevacqua, M. Yaniuk, C. Molina, M. Bavastro, C. Acevedo, C. Levit, G. M. Perrier; Diferencias en el diagnóstico de cáncer de mama en menores de 40 años en tres sectores del sistema de salud. *Revista Argentina de Mastología | 2018 | volumen 37 | N° 135 (58-80)* ◀◀
16. Girão Eugênio, J. A. Souza, R Chojniak, A. Bitencourt, L. Graziano, E. F. Souza. Perfil do câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.62 no.8 São Paulo nov. 2016 ◀◀
17. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003;12(4):247e50. ◀◀
18. Allemand D, Núñez de Pierro A, Ajejas G et al. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22 (76): 246-265. ◀
19. J.L. Gallo Vallejo, M.T. Aguilar Romero, E. González Péran, B. Romero Guadix, A.A. Santalla Hernández. Cáncer de mama en la mujer joven. *Prog Obstet Ginecol.*, 53 (2010), pp. 24-29 ◀

20. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):497–502. doi:10.20471/acc.2018.57.03.13 ◀
21. Carvalho FM, Bacchi LM, Santos PP, Bacchi CE. Los carcinomas de mama triple negativos son una entidad heterogénea que difiere entre pacientes jóvenes y viejos. *Clínicas (São Paulo)*. 2010; 65 ◀
22. Di Sibio AJ, Sánchez ML, González Zimmermann A, Santillán F. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2013; 30 (114): 6-20. ◀ ◀
23. Anders C, Hsu D, Broadwater G, Early age at diagnosis correlates with poorer prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. et al. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3324–30. ◀
24. M Sigal, H D. Vuoto, G B. Candás, A González Zimmermann, L Cogorno, S. V. Acevedo, J. A. M. Isetta, A. M. García, J L Uriburu. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. ◀
25. Z Anastasiadi, Georgios D. Lianos E. Ignatiadou, H. V. Harissis, Michail Mitsis. Breast cancer in young women: an overview. Published online: 4 March 2017 *Italian Society of Surgery* ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Es una problemática, como mencionaste muy bien, no tan frecuente. Está entre el 5% y el 10%, pero hoy es más cercana al 10% que al 5%, lo cual es una cifra significativa de pacientes. Es realmente llamativo como se presenta en estadios más avanzados, sobre todo con presentación clínica, como tumor palpable en más del 80% de los casos. Cuando estamos buscando el diagnóstico temprano, chocarse con esto es serio para estas pacientes. Con estadios más avanzados, incluso con tantos estadio 4, dado el alto grado que tienen estos tumores, con perfiles más desfavorables, como vos mostraste, con más HER2 y triple negativos que en otros grupos etarios. Todo esto llevó a hacer quimioterapia neoadyuvante en más de la mitad de los casos y cirugías conservadoras en menos de la mitad de los casos, la gran mayoría de ellas con linfadenectomía axilar. Es un grupo de pacientes que reciben tratamientos más agresivos por la patología agresiva que tienen. Como concluís bien, en la casuística de ustedes, tal vez está bien detectado, es algo a mejorar lo del asesoramiento genético. Este es un grupo que realmente lo merece. Ustedes tuvieron un 9%, es algo que han detectado, obviamente también depende de los recursos, eso no se nos escapa. Es una de tus claras conclusiones en que hay que mejorar esto, entre otras recomendaciones, como preservación de la fertilidad, la anticoncepción y la planificación familiar. Todas cuestiones que la Sociedad Argentina de Mastología, en estos últimos dos años, ha venido hablando bastante en distintos cursos, incluso, en el último congreso.

Por otro lado, tratar de identificar grupos de mayor riesgo en estas mujeres como para que, en la medida de lo posible, esto es algo que también estamos buscando y se habló mucho en este último Congreso, poder personalizar el screening, sobre todo en mujeres más jóvenes, para tratar de llegar antes y hacer tratamientos menos agresivos, como los que vos mostraste.

Fue una interesante descripción de la realidad que tienen en su hospital, así que la felicito.

Dr. Cassab: Felicidades también por el trabajo. Quería preguntarte algo que me llamó la atención. Estuve viendo bien todos tus números. Esta patología, en el momento que encontramos el cáncer de mama en pacientes mujeres jóvenes, es de resorte de entrada prácticamente el uso de quimioterapia. Es decir, en este tipo de pacientes se impone la neoadyuvancia por la agresividad, por su edad joven, por la chance que hay que darles y que hay que jugar todas las cartas desde el inicio. ¿Por qué creen ustedes que teniendo más de un 70% de estadios 2 y 3, sin contar el estadio 4, tuvieron nada más que un 53% de neoadyuvancia. Esa sería una de mis preguntas. Cuando lo primero que pensaría es hacer neoadyuvancia y luego cómo hacer el tratamiento locorregional. Lo segundo que quería preguntarte es ¿Por qué las cinco pacientes en estadio 4 no se operaron?. ¿Hubo alguna dificultad, o no fueron a cirugía, o la desecharon solo por el hecho de tener un estadio 4 y escapar a la chance quirúrgica? A veces las metástasis óseas o dérmico ganglionares o pleurales tienen chance todavía de tratamiento. No así las viscerales, que sabemos que tienen un peor pronóstico. Quería saber cuál era el motivo por el cual no fueron operadas.

Dra. Nicoletti: Con respecto a la quimioterapia neoadyuvante, si bien el 53% fueron a neoadyuvancia, ahí descartamos el 15,5% que ya eran estadio 4 que no lo tomamos como neoadyuvancia. Nos quedaría un 35% de pacientes que no realizaron quimioterapia neoadyuvante y fueron a cirugía de inicio. No sé si eso por ahí estaría justificado.

Dr. Cassab: ¿Por algo en particular? Porque creo que tenemos menos de un 10% de luminales A.

Dra. Nicoletti: Es algo que no lo estudiamos. Puede llegar a ser por el tamaño tumoral, en ese momento.

Dr. Cassab: Con más razón ¿No? La quimioterapia neoadyuvante no solo es para convertir las ciru-

gías, para evaluar la respuesta in vivo del paciente, si no para convertir las cirugías que de entrada van para mastectomías, poder quizás hacer un tratamiento conservador y disminuir la masa tumoral.

Dra. Nicoletti: Sí, quizás en las pacientes del estudio en el año 2011, no se acudía tanto a la neoadyuvancia en el hospital como se hace ahora. Puede ser que ahí esté la respuesta, es algo que no la realizamos. Con respecto a los casos de estadio 4, siempre se evaluó el conjunto con el oncólogo y con la decisión de la paciente, si realizar o no la cirugía.

Dr. Uriburu: Bien, la Dra. Azar menciona también que esto es una serie retrospectiva y que tal vez no estaba tan implementada la neoadyuvancia en esos momentos. Tal vez pueda ser otra explicación para esto.

Dr. Lehrer: Buenas noches a todos. Simplemente, agregar un dato más sobre lo que comentaron acerca de hacer determinaciones de riesgo en estas poblaciones. Si bien es difícil, sobre todo en el ambiente público donde estas pacientes no consultan y no tenemos forma. Pero lo que hay que tratar es cuando hay antecedentes en esa familia, lograr encontrar a estas pacientes jóvenes para hacer una determinación de riesgo y comenzar a estudiarlas con resonancia, porque inclusive aun comenzando a estudiarlas con mamografía podemos dejar de detectar el 50% de las lesiones o encontrarlas en estadios más avanzados. Es decir que estas pacientes son resortes de la resonancia magnética.

Dr. Uriburu: ¿Cuál es la experiencia que ustedes tienen con respecto al recurso de la resonancia, para dar una respuesta al Dr. Lehrer, para el estudio de estas pacientes?

Dra. Nicoletti: La resonancia es algo que usamos en casos muy particulares. No la tenemos a disposición en el hospital. La mayoría de las pacientes no cuenta con cobertura social, o cuenta con una de mala calidad, entonces no podemos tramitarla a través de la salud pública. Ahí se nos traba la solicitud. Entonces podemos realizar la resonancia

a muy pocas pacientes. Quizás en el caso de las lobulillares o cuando hay alguna duda específica intentamos tramitarla, pero no siempre es posible.

Dra. Candás: Quería felicitar a la Dra. Nicoletti. Me parece muy importante conocer las características de la población con la que trabajamos. Quería hacer mención en especial al estudio de los estadios en la serie que habían presentado previamente, entre el año 2001 y el 2010, y ahora esta del 2011 al 2017 con respecto a los estadios 4. Hoy sabemos que la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en la población en general, pero en las mujeres jóvenes este descenso se ha detenido. Se cree que es justamente a causa del aumento de los carcinomas infiltrantes, especialmente el aumento del estadio 4 al momento del diagnóstico. Como comentario, deberíamos estar atentos a qué tipo de presentación clínica tiene la paciente y no dudar en algunos casos en estadificarlas, ya que esta es una población en la que podemos encontrar estadios 4 de inicio con mayor frecuencia.

Dr. Uriburu: Gracias Dra. Candás. Sí, es llamativo, como dijimos al inicio, la presentación de estudios avanzados, incluso de estadios 4.

Dra. Nicoletti: En cuanto a los estudios de estadificación, sí tenemos la posibilidad de realizarlos. Se los hacemos a todas las pacientes, más allá del estadio 1.

Dra. Azar: Bueno, primero felicitar a la Dra. Nicoletti. Excelente trabajo. En todo el mundo la detección en pacientes jóvenes es de estadios avanzados, justamente porque, en general, no son pacientes sujetas a screening. Por otro lado, a veces se minimiza, no se le revisan las mamas y esto hace que la paciente consulte tardíamente. Por eso es tan importante el screening personalizado y que especialmente las pacientes con antecedentes deban ser controladas más de cerca, eventualmente con resonancia o de algún modo más cercano. Por otro lado, también es característico de los últimos años la opción de operar los estadios 4 y en algunos subtipos especiales, con buen pronóstico. Ahora

se mostró una serie importante de pacientes con HER2 positivo, que responden muy bien a los tratamientos y a veces esas son sujetas a tratamiento locorregional aunque tengan estadios avanzados, porque las metástasis se pueden controlar con el tratamiento anti HER2.

Me pareció que la recopilación que hace la doctora es muy buena y que es la realidad de la paciente joven en todo el mundo, no solo en nuestro medio. Muchas gracias.

Dra. Nicoletti: Lo que la doctora Azar dijo es así. Muchas de las pacientes llegan después de varias consultas en los centros de salud en donde se las trata como si tuvieran una mastitis y no se toma en serio el síntoma. Para descartar malignidad es la última opción que hay en algunos centros de salud y algunos otros colegas.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Nicoletti y colaboradores por su prolijo trabajo. Felicitaciones.

SESIÓN CIENTÍFICA

Recaída local post carcinoma ductal in situ:

Experiencia en 19 años de la Unidad de Mastología CEMIC.

María Azul Perazzolo¹, Karen Elizabeth Tapper², Natalia Paula Zeff³, Fernando Pablo Paesani⁴, Eduardo Abalo⁵, Gabriel Alfredo Crimi⁶, Francisco von Stecher⁷

RESUMEN

Introducción

A pesar del aumento de la incidencia del Carcinoma ductal in situ (CDIS), la tasa de mortalidad a 10 años es menor al 5%. Las recaídas locales (RL) se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear y la expresión de receptores hormonales.

Objetivo

Evaluar la tasa de RL de las pacientes tratadas por CDIS. Así mismo, evaluar las características clínicas, histológicas y los tratamientos adyuvantes y su impacto en las RL.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con CDIS operadas en la Unidad de Mastología del Hospital Universitario CEMIC entre Junio del año 2000 y Junio del 2019.

1 Residente Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario CEMIC. 2 Fellowship de Ginecología Oncológica. 3 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 4 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 5 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Unidad de Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 6 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC. 7 Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe de Sección de Ginecología Oncológica y Mastología, Hospital Universitario CEMIC.

Correo electrónico: razulperazzolo@gmail.com, karentapper@gmail.com, natizeff@gmail.com, fernandopaesani@yahoo.com.ar, eduardoabalo@yahoo.com.ar, gcrimi52@gmail.com, franvon75@yahoo.com

Resultados

Se diagnosticaron 1381 cánceres de mama; de los cuales 146 tenían CDIS. La incidencia fue del 10.6%.

Se registraron 15 (10%) recaídas, 7 (47%) fueron como CDIS y 8 (53%) como carcinoma invasor.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el margen menor a 1mm y la RL ($p=0.01$). No encontramos significancia estadística en otras variables analizadas (edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales).

Conclusiones

Se constató el aumento marcado en la prevalencia del diagnóstico de CDIS. La presencia de un margen $<1\text{mm}$ se asoció a una mayor tasa de RL.

Palabras Clave

Carcinoma Ductal in Situ, recaída.

ABSTRACT

Introduction

Despite the increase in the Ductal Carcinoma in situ (DCIS) incidence, the 10-year mortality rate is less than 5%. Local recurrences (LR) are associated with margin width, tumor size and hormone receptor status.

Objective

The aim of this study is to analyze the LR rate of patients treated from DCIS, and evaluate the clinicopathological characteristics, adjuvant treatments, and their impact on the LR.

Material and method

A retrospective study was performed. Patients diagnosed with DCIS who underwent surgery at Hospital Universitario CEMIC in the period between June 2000 and June 2019 were included.

Results

DCIS was identified in 146 patients. The incidence was 10.6%.

There were 15 (10%) local recurrences: 7 (47%) as DCIS and 8 (53%) as invasive cancer.

The association between LR and a margin width of less than 1mm was statistically significant ($p=0.01$)

No statistical association was found between the others analyzed variables (age, nuclear grade, tumor size and hormone receptor status).

Conclusions

A marked increase in prevalence was confirmed. A margin width of less than 1mm was related with a higher recurrence rate.

Key words

Ductal Carcinoma in Situ, recurrence.

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia del aumento del uso de la mamografía como parte del tamizaje de cáncer de mama, la incidencia del CDIS fue aumentando a lo largo de los años, siendo actualmente del 20%.¹

Las pacientes con CDIS presentan un excelente pronóstico con una tasa de mortalidad específica por cáncer de mama del 3.8%. Sin embargo, tener una recaída homolateral invasora muestra una reducción en la sobrevida global y específica.²

Numerosos trabajos han demostrado que luego del tratamiento estándar del CDIS (tumorectomía con radioterapia) la tasa de recaída local (RL) se presenta en el 5-10% de las pacientes a 10 años.³⁻⁶

Las RL se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear, tamaño tumoral, edad de la paciente, tipo de cirugía, y la expresión de receptores hormonales.⁷

Aproximadamente, el 50% de las recaídas serán como carcinoma invasor, mientras que el otro 50% será como carcinoma in situ.^{2,7}

Cuatro estudios randomizados evaluaron el uso de la radioterapia luego de la cirugía conservadora: EORTC 10853⁸, NSABP-B17⁹, UK/ANZ DCIS¹⁰ y SweCDIS¹¹. Si bien no está demostrado que mejore la sobrevida global de las pacientes, la radioterapia reduce en un 50% las recaídas in situ e invasoras.^{2,5,12}

De la misma manera, trabajos randomizados han demostrado que el uso de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos disminuye de forma significativa la recaída homolateral y contralateral, sin demostrarse un beneficio en la sobrevida.^{10,13}

En pacientes con receptores hormonales negativos no se demostró dicho beneficio. Por otro lado, el estudio NSABP B-35 demostró que en pacientes menores de 60 años, el riesgo de recaída con anastrozol era menor en comparación con el tamoxifeno.¹⁴

OBJETIVO

Objetivo Primario

- Evaluar la tasa de recaída local de las pacientes tratadas por carcinoma ductal in situ durante el período de estudio.

Objetivo Secundario

- Evaluar las características clínicas, histológicas y los tratamientos adyuvantes y su impacto en las recaídas locales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó todas las pacientes con CDIS operadas en la Unidad de Mastología del Hospital Universitario CEMIC entre Junio del año 2000 y Junio del 2019.

Se recolectaron los sujetos a partir de la base de datos de la Unidad de Mastología CEMIC y se excluyeron aquellas pacientes que presen-

taron CDIS con microinvasión. Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico, forma de presentación, características histológicas del tumor, tratamiento quirúrgico efectuado, el empleo de radioterapia y/o hormonoterapia y las recaídas locales.

Las características histológicas evaluadas fueron el grado nuclear, el estado de los márgenes, el tamaño tumoral y la presencia de receptores hormonales.

Si bien actualmente se considera como punto de corte los 2 mm para definir un margen libre, nosotros tomamos 1 mm debido a que la mayoría de los informes anatomopatológicos utilizaron dicho valor. Cabe destacar que el Consenso sobre márgenes de las Sociedades Americanas de Cirugía Oncológica, Oncología Clínica y Radioterapia fue publicado dentro de la última etapa del período de estudio de nuestro trabajo.¹⁵

Las indicaciones de biopsia de ganglio centinela (BGC) se adaptaron a los Consensos del año 2004 y 2009 de la Sociedad Argentina de Mastología.^{12,16}

Para evaluar la asociación entre recaídas y variables dicotómicas se aplicó la prueba Exacta de Fisher¹⁷ y para observar el riesgo de recaída ajustada por cada una de las variables se utilizó un modelo de regresión logística con el programa Stata 15 considerando $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Gráfico 1. Número de casos según año



RESULTADOS

Entre junio de 2000 y junio de 2019 se diagnosticaron 1381 cánceres de mama, de los cuales 146 pacientes tenían CDIS y fueron incluidas en el trabajo. La incidencia de CDIS fue de 10,6%.

Con respecto al número de casos de CDIS diagnosticado según el año, observamos un aumento marcado a partir del año 2011 (Gráfico 1).

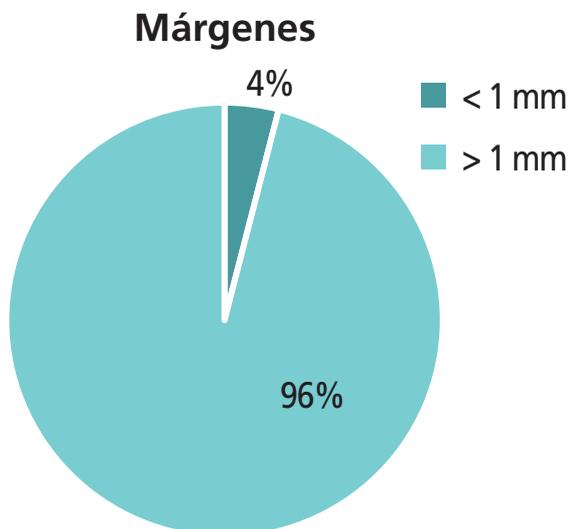
Tabla 1: Características clínico patológicas de la población en estudio.

	Pacientes (n=146)
Edad (años)	53 (32-81)
Premenopausica	57 (39%)
Menopausica	89 (61%)
Forma de presentación	
- Clínica	16 (11%)
Nódulo	14 (87.5%)
Derrame por pezón	2 (12.5%)
- Imágenes	130 (89%)
Tamaño tumoral	0.9 (0.1-5.5)
Receptores hormonales	
- Positivos	123 (84.2%)
- Negativos	23 (15.8%)
Márgenes	
- < 1 Mm	6 (4%)
- ≥ 1 Mm	140 (96%)
Grado nuclear	
1	25 (17%)
2	54 (37%)
3	67 (46%)

Los datos están expresados en (rango) de la mediana o porcentaje (%).

El tamaño tumoral está expresado en cm.

Gráfico 2. Estado de los Márgenes.



Las características clínico patológicas de la población de estudio se encuentran resumidas en la Tabla 1.

La mediana de edad fue de 53 años (32-81) siendo 57 (39%) pacientes premenopáusicas y 89 (61%) postmenopáusicas.

La forma de presentación más frecuente fue el hallazgo imagenológico detectado en 130 (89%) pacientes. Dentro de las variantes imagenológicas encontramos: 115 (88%) microcalcificaciones y 12 (9%) nódulo. Otros hallazgos imagenológicos fueron: distorsión, asimetría y quiste complejo.

Las pacientes sintomáticas fueron 16 (11%), de las cuales 14 (87,5%) presentaban un nódulo palpable y las 2 (12,5%) restantes derrame hemático por pezón.

Cuando se evaluaron las características histológicas constatamos que la mediana de tamaño tumoral fue 0,9 cm (0,1-5,5 cm). En 134 pacientes (91,8%) los márgenes obtenidos fueron mayores o iguales a 1mm y en 12 (8,2%) casos los márgenes fueron menores a 1mm (Gráfico 2). De estas 12 pacientes, en 6 (50%) se realizó ampliación quirúrgica sin encontrar lesión residual.

Al evaluar el grado nuclear de los tumores observamos que: 67 (46%) eran grado nuclear (GN) 3, 54 (37%) eran GN 2 y 26 (17%) GN 1 (Tabla 1). En relación al estudio inmunohistoquímico de los tumores, 123 (84,2%) expresaban receptores hormonales siendo los restantes 23 (15,8%) casos receptores hormonales negativos.

Como puede observarse en la Tabla 2, 129 pacientes (88%) realizaron cirugía conservadora mientras que 17 (12%) realizaron mastectomía. Todas las pacientes que realizaron cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante.

Tabla 2. Tratamiento CDIS.

	Pacientes (n=146)
Cirugía conservadora	129 (88%)
Radioterapia si	129 (100%)
Mastectomía	17 (12%)
Ganglio centinela	
- No	102 (70%)
- Si	44 (30%)
Cirugía conservadora	27 (61%)
Mastectomía	17 (39%)
Adyuvancia hormonal	
Tamoxifeno	116 (94.3%)
Inhibidor aromatasa	7 (5.7%)
No adyuvancia hormonal	23 (15.8%)

Tabla 3. Características de las recaídas.

	Pacientes (n=15)
Edad (años)	49 (39-74)
Premenopausica	8 (53.3%)
Menopausica	7 (46.7%)
Forma de presentación	
- Clínica: nódulo	1 (6.7%)
- Imágenes	14 (93.3%)
Tamaño tumoral	0.9 (0.13-4.3)
Receptores hormonales	
- Positivos	13 (86.7%)
- Negativos	2 (13.3%)
Grado nuclear	
1	1 (6.6%)
2	4 (26.7%)
3	10 (66.7%)

Los datos están expresados en (rango) de la mediana o porcentaje (%).

El tamaño tumoral está expresado en cm.

Las indicaciones de mastectomía fueron: 9 (53%) casos de carcinoma multicéntrico, 5 (29,4%) discordancia en la relación tamaño tumoral/tamaño mamario; y 3 (17,6%) CDIS extenso.

Se realizó BGC en 44 (30%) de los casos de los cuales 27 (61%) fueron en cirugía conservadora y 17 (39%) en mastectomía. Las indicaciones de BGC en la cirugía conservadora fueron: 13 (48%) casos tamaño imagenológico mayor a 3cm, 11 (41%) por nódulo palpable y en 3 (11%) pacientes no se encontró la causa. En ningún caso el ganglio resultó metastásico.

De las 146 pacientes estudiadas, 123 (84,2%) realizaron hormonoterapia: 116 (94,3%) con tamoxifeno y 7 (5,7%) con inhibidores de la aromatasa. De las pacientes que realizaron tratamiento con inhibidores de la aromatasa, solo 1 era menor de 60 años. Los 23 (15,8%) casos restantes no realizaron hormonoterapia por ausencia de receptores hormonales.

La media de seguimiento fue de 71 meses con un mínimo de 7 meses y máximo de 230 meses.

Durante el período de seguimiento registraron 15 (10%) recaídas de las cuales 7 (47%) fueron como CDIS y 8 (53%) como carcinoma invasor.

Además de las recaídas homolaterales, durante el seguimiento se registraron 3 casos de CDIS y 1 de carcinoma invasor contralateral; los cuales no fueron incluidos en el análisis estadístico.

Las características clínico patológicas de la población que presentó recaída pueden observarse en la Tabla 3.

El 66,6% de las recaídas ocurrieron luego de los 5 años de seguimiento.

Las pacientes que tuvieron RL homolaterales fueron tratadas con mastectomía con o sin reconstrucción inmediata.

Se realizó un análisis univariado para establecer su relación con las recaídas locales que presentaron nuestras pacientes. Las variables analizadas fueron: edad, grado nuclear, márgenes, tamaño tumoral, presencia de receptores hormonales y tratamiento quirúrgico realizado. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el

Tabla 4. Análisis univariado de pacientes con recaídas locales vs no recaídas locales.

	Recaída local N = 15 (%)	No recaída local N = 131 (%)	
Edad			
≤ 50 Años	8 (14)	49 (86)	p= 0.17
> 50 Años	7 (8)	82 (92)	
Grado nuclear			
Bajo + intermedio	5 (6.3)	74 (93.7)	p= 0.07
Alto	10 (15)	57 (85)	
Margen			
< 1 Mm	3 (50)	3 (50)	p= 0.01
≥ 1 Mm	12 (8.6)	128 (91.4)	
Tamaño			
≤ 2 Cm	12 (9.6)	113 (90.4)	p= 0.36
> 2 Cm	3 (14.3)	18 (85.7)	
Receptores hormonales			
Positivos			p= 0.43
Negativos	12 (9.8)	111 (90.2)	
Tratamiento			
Conservador	3 (13)	20 (87)	p= 0.35
Mastectomía	12 (9.3) 2 (11.7)	117 (90.7) 15 (88.3)	

Tabla 5. Análisis multivariado.

	OR [IC 95%]	P
Edad		
≤ 50 Años	2.53 [0.73-8.78]	0.14
Grado nuclear		
Intermedio	1.09 [0.09-12.01]	0.94
Alto	4.62 [0.18-0.48]	0.18
Margen		
< 1 Mm	15.53 [2.09-115.31]	0.007
Tamaño		
16-40 Mm	2.28 [0.50-10.37]	0.28
> 40 Mm	4.64 [0.46-46.1]	0.19
Receptores hormonales		
Negativos	0.45 [0.07-2.82]	0.40

margen menor a 1mm y la RL (p=0.01). No encontramos significancia estadística en las otras variables analizadas: edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales. (Tabla 4).

Los resultados del análisis multivariado (Tabla 5) informaron que la edad menor o igual a 50 años aumentó 2,53 (IC 95% 0,73-8,78) el riesgo de recaída, el alto grado nuclear aumentó 4,62 (IC 95% 0,48-43,7) el riesgo y el tamaño tumoral mayor a 40mm aumentó 4,64 (IC 95% 0,46-46,1) el riesgo de recaída. No obstante ninguno de los valores fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, la presencia de un margen menor a 1 mm aumentó 15,53 (IC 95% 2,09-115,31) el riesgo de recaída, siendo estadísticamente significativo (p=0.007)

Como se observa en la Tabla 6, de las 123 (84,2%) pacientes que recibieron hormonoterapia adyuvante, 12 (9,8%) recayeron a pesar de haberla recibido y 111 (90,2%) no. Todas las pacientes que realizaron tratamiento conservador recibieron radioterapia adyuvante, 13 (10%) recayeron a pesar de haberla recibido y 116 (90%) no.

Tabla 6. Adyuvancia recaídas vs no recaídas

	Recaída local N=15 (%)	No recaída local N=131 (%)
Hormonoterapia adyuvante		
Si	12 (9.8)	111 (90.2)
No	3 (13)	20 (87)
Radioterapia		
Cirugía conservadora + rt	13 (10)	116 (90)

DISCUSIÓN

En los últimos años con el aumento del uso de la mamografía como parte del tamizaje del Cáncer de Mama la incidencia del CDIS fue aumentando, siendo actualmente aproximadamente del 20%.¹ Como mencionamos previamente la incidencia anual de CDIS en nuestra Unidad es de 10,6%, dato que coincide por ejemplo con lo reportado por el Hospital Británico de Buenos Aires, donde la incidencia anual de CDIS es aproximadamente del 12 al 15%.¹⁸ A su vez el Hospital Italiano de Buenos Aires en un trabajo publicado en el año 2011, reportó una incidencia del 10%.¹⁹ Por otro lado, el Hospital Alemán de Buenos Aires en un trabajo publicado en el año 2018 mostró una incidencia del 18%.²⁰

La forma de presentación cambió a lo largo de los años. Antes de los noventa, el diagnóstico era prácticamente clínico. Con el uso rutinario de la mamografía el 95% de los CDIS es diagnosticado por hallazgo mamográfico, mientras que solo un 5% son sintomáticos.¹² En nuestro trabajo la forma de presentación en el 88% de las pacientes fue por hallazgos en estudios de imágenes, mientras que en solo 11% de las pacientes fue sintomático, presentándose la mayoría (87,5%) como nódulo.

La tasa de recaída local descrita en la literatura es entre 5-10%.³⁻⁶ Las RL se encuentran relacionadas con el margen tumoral, grado nuclear, tamaño tumoral, edad de la paciente, tipo de cirugía, y la expresión de receptores hormonales.⁷ El 50% recurre como invasor y el otro como in situ.^{2,7} Nuestros hallazgos fueron similares a los descriptos anteriormente con una tasa de recaída local del 10%. En la tabla 7 se comparan las recaídas en diferentes series de casos nacionales.

Tabla 7. Comparación tasa de recaída con Unidades de Mastología nacionales.

Unidad de mastología	Tasa de recaída Total	% Recaída invasora	% Recaída No invasora
H. Británico ¹⁸	9.5%	29.2%	70.8%
H. Italiano ¹⁹	7.3%	46.7%	53.3%
H. Alemán ²⁰	5.2%	63.6%	36.4%
H. CEMIC	10%	53%	47%

En el meta-análisis realizado por Boyages y colaboradores²¹ donde se evaluaron los predictores de recaída local, se observó que el grado histológico presentaba una clara relación. Las pacientes con bajo, intermedio y alto grado mostraban un riesgo de recaída local de 8,1%, 22,7% y 23% respectivamente luego del tratamiento quirúrgico; en comparación con 3,7%, 7,5% y 9,5% cuando se le agregaba el tratamiento radiante. En el meta-análisis se concluyó que la radioterapia reduce significativamente la recaída local para tumores de grado intermedio y alto ($p=0.0001$) pero no para tumores de bajo grado histológico ($p=0.06$). Al igual que en los estudios previamente descriptos, el CDIS de alto grado fue un factor de predicción de recaída local. De las 15 pacientes que recidivaron, 10 (66,6%) presentaron alto grado nuclear. De las 67 pacientes que presentaron alto grado nuclear, 10 (15%) recayeron. Si bien en nuestro trabajo se observa que el alto grado fue un factor que marcó mayor tendencia a la recaída, al realizar el análisis univariado dicha asociación no fue estadísticamente significativa ($p=0.07$).

Uno de los factores de riesgo de recaída más importante es el estado de los márgenes quirúrgicos.^{1,7,15,21} En el estudio NSABP B-24 el 25% de las 1799 mujeres incluidas presentaban márgenes positivos con más del doble de aumento de riesgo para recaídas invasoras en comparación con mujeres con márgenes negativos (HR = 2,61; IC 9% 1,68-4,05; $p<0.001$).¹³ En el año 2016 la Sociedad de Cirugía Oncológica, la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicaron un consenso sobre márgenes quirúrgicos en pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. El consenso se basó en un meta-análisis de 8000 mujeres y se observó que un margen de al menos 2 mm se asoció a un menor riesgo de RL en comparación con un margen menor a 2 mm (OR 0.51 IC 95% 0.31-0.85). A su vez un margen mayor a 2 mm no redujo aún más el riesgo de RL (OR 0.99 IC95% 0.61-1.64).^{15,22} En nuestra casuística encontramos que la tasa de recaída de las pacientes que presentaron márgenes menores a 1mm fue del 50%, mientras que la tasa de recaída de aquellas con márgenes mayores a 1mm fue del 8,6% ($p=0.01$).

Más allá de la evidencia de asociación entre la RL y la edad del paciente publicada en la literatura,^{5,21,23} nosotros no observamos dicha relación. ($p=0.17$)

En el estudio de Cronin y colaboradores²⁴ se analizó la relación entre la edad y la RL en 2996 mujeres tratadas con cirugía conservadora donde el 53% recibió radioterapia. La RL a 10 años fue menor en mujeres mayores de 80 años (7,5%) en comparación con mujeres meno-

res a 40 años (27,3% $p < 0.0001$). A su vez mujeres menores a 40 años presentaban un riesgo significativo de recaída invasora, con una tasa a 10 años del 15,8% en comparación con 6,5% en mujeres mayores a 40 años.

A pesar del mayor riesgo de RL observado en pacientes jóvenes, no hay evidencia en la literatura que justifique realizar un tratamiento más agresivo en dichas pacientes debido a que la tasa de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo en pacientes tratadas con mastectomía o tumorectomía con radioterapia es similar.²³

La mastectomía y la tumorectomía con radioterapia son ambas efectivas en el tratamiento del CDIS. Si bien no se ha realizado un ensayo randomizado controlado comparando ambos tratamientos, la evidencia actual demuestra que la sobrevida a largo plazo es similar. No obstante el riesgo de recaída local es mayor en pacientes con CDIS que realizan tumorectomía y radioterapia (12%) en comparación con pacientes que realizan mastectomía (1%).²⁵ Nuestra tasa de cirugía conservadora fue del 88%, mientras que la de mastectomía fue del 12%. La tasa de RL fue del 9,3% y 11,7% respectivamente. ($p = 0.35$).

Por definición el CDIS es una lesión pre invasora y no sobrepasa la membrana basal. La tasa reportada de ganglio centinela positivo en pacientes con CDIS o CDIS con microinvasión varía entre 8 y 16%, motivo por el cual no se justifica realizar la misma a todas las pacientes. Generalmente los hallazgos corresponden a células tumorales aisladas o micrometástasis.²⁶ Según el Consenso de ganglio centinela en Cáncer de mama¹⁶ se recomienda realizar BGC en CDIS solo ante la sospecha de microinvasión: lesiones de más de 3cm o palpables o en el contexto de mastectomía. Nuestra tasa de BGC fue del 30% y en ningún caso el ganglio resultó metastásico.

En cuanto al uso de radioterapia posterior a la cirugía conservadora, el metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) concluyó que la radioterapia disminuye el riesgo a 10 años de un evento homolateral ya sea CDIS o carcinoma invasor en un 15,2% (12,9% vs 28,1% $p < 0.0001$) independientemente de la edad del diagnóstico, tamoxifeno, márgenes, focalidad, grado, comedonecrosis o tamaño tumoral.²⁷ Todas las pacientes que realizaron cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante. De las 15 recaídas que se observaron, 13 (86,6%) habían realizado radioterapia adyuvante. El 13,4% restante de las recaídas no habían realizado radioterapia adyuvante debido a que la cirugía inicial fue una mastectomía.

Si bien cuatro estudios randomizados⁸⁻¹¹ demostraron el beneficio de la radioterapia luego de la cirugía conservadora con una reducción sustancial de la RL; análisis retrospectivos sugieren que algunos CDIS (bajo o intermedio grado con características favorables) podrían ser tratados solo con cirugía con una baja tasa de RL.²⁸ El estudio prospectivo de Wong y colaboradores²⁸, el estudio ECOG-ACRIN E5194²⁹ y el RTOG 9804³⁰ incluyeron pacientes con CDIS con un tamaño tumoral menor a 2,5 cm y de bajo e intermedio grado tratadas con cirugía conservadora con márgenes de mínimo 3 mm. Luego de un seguimiento entre 7 y 12 años la tasa de RL en estas pacientes fue entre 7-16%, mucho menor que la reportada en los estudios randomizados previos (RL 28% con 10 años de seguimiento).²⁵ Es indiscutible que la radioterapia disminuye el riesgo de RL en pacientes con CDIS, sin embargo, el riesgo absoluto de RL en un grupo selecto de pacientes con características histológicas favorables puede ser tan bajo que los posibles riesgos de la radioterapia superan los beneficios.²⁵

De la misma manera, el estudio NSABP-24 demostró que el tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno 20 mg día durante 5 años luego de la cirugía y la radioterapia vs placebo reduce las RL in situ e invasoras en un 37% (RR de 0,63, IC 95% 0,47 – 0,83%). El riesgo relativo (RR) para RL invasora fue de 0,57 (p=0.0004) y para in situ RR 0,69 (p=0.08). Este beneficio fue comprobado en las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos.¹³

En nuestro trabajo, 123 pacientes (84,2%) realizaron tratamiento hormonal. 116 pacientes (94,3%) recibieron tamoxifeno y 7 (5,7%) inhibidores de aromatasa. De las pacientes que realizaron tratamiento con inhibidores de la aromatasa, solo 1 era menor de 60 años.

De las 15 pacientes que recayeron, 12 (80%) habían realizado hormonoterapia adyuvante, y 3 (20%) tenían ausencia de receptores hormonales. (p=0.43)

Si bien alrededor del 80% de las pacientes que recayeron habían realizado radioterapia y hormonoterapia adyuvante la tasa de recaída del 10% coincide con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIÓN

Se constató el aumento marcado en la prevalencia del diagnóstico de CDIS a lo largo de estos 19 años con una incidencia del 10,6%.

Se constató una tasa de RL del 10% con un seguimiento medio de 71 meses.

Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el margen menor a 1mm y la RL ($p=0.01$). No encontramos significancia estadística en otras variables analizadas (edad, grado nuclear, tamaño tumoral y presencia de receptores hormonales).

La presencia de un alto grado nuclear se asoció a una mayor posibilidad de presentar recaídas. Probablemente se logre la significancia estadística aumentando el tamaño muestral.

REFERENCIAS

- Dunne C, Burke J, Morrow M, et al. Effect on Margin Status on Local Recurrence after Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1615-1620. ◀◀◀
- Van Bockstal M, Agahozo M, Koppert L, et al. A retrospective alternative for active surveillance trials for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer* 2020; 146(5): 1189-1197. ◀◀◀
- Van Zee K, Liberman L, Samli B, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999; 86(9): 1757-1767. ◀◀
- Cheung S, Booth M, Kearins O, et al. Risk of subsequent invasive breast cancer after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *The Breast* 2014; 23(6): 807-811. ◀◀
- Bijker N, Peterse J, Duchateau L, et al. Risk Factors for Recurrence and Metastasis After Breast-Conserving Therapy for Ductal Carcinoma-In-Situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2263-2271. ◀◀◀
- Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: A European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer* 2014; 20(1): 1-7. ◀◀
- Van Zee K, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015; 262(4): 623-631. ◀◀◀
- Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355(9203): 528-533. ◀◀
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1581-1586. ◀◀
- Cuzick J, Sestak I, Pinder S, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet* 2010; 12(1): 21-29. ◀◀
- Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(32): 3613-3618. ◀◀
- Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de mama: pautas para el manejo del carcinoma ductal in situ de mama. *Revista Argentina de Mastología* 2009; 28(99): 122-127. ◀◀◀
- Fischer B, Dignam, J, Oishi, R. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9169): 1993-2000. ◀◀◀
- Margolese R, Cecchini R, Julian T et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387(10021): 849-856. ◀
- Morrow M, Van Zee KJ, Moran MS et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology – American Society of Clinical Oncology: Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Clin Oncol* 2016; 34(33): 4040-4046. ◀◀
- Reunión Nacional de Consenso. Biopsia de Ganglio centinela en Cáncer de Mama. Buenos Aires, Argentina. 2004. ◀
- Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. www.OpenEpi.com, actualizado 06/05/2013, accedido 20/11/2020. ◀
- Denaro D, García A, Candás G, et al. Patrón de recurrencia local en el carcinoma ductal in situ de mama según su inmunofenotipo. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 38(137): 69-84. ◀
- Allemand C, Lorusso C, Orti R et al. Carcinoma ductal in situ. Experiencia del SGHI de Buenos Aires. *Revista Argentina de Mastología* 2011; 30(107): 126-140. ◀

20. Bianchi F, Ramilo T, Camargo A et al. Análisis retrospectivo en Carcinoma Ductal In Situ. Experiencia de 11 años. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36(134): 80-94. ◀
21. Boyages J, Delaney G, Taylor, R. Predictors of Local Recurrence after Treatment of Ductal Carcinoma In Situ - A meta-analysis. *Cancer* 1999; 85(3): 616-628. ◀
22. Marinovich L, Azizi L, Macaskill P, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg* 2016; 23(12): 3811 - 3821 ◀
23. Vicini F, Recht A. Age at Diagnosis and Outcome for Women With Ductal Carcinoma-In-Situ of the Breast: A Critical Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2002; 20(11): 2736-2744. ◀
24. Cronin P, Olcese C, Patil S. et al. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma in situ: outcomes of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(9): 2816-2824. ◀
25. Barrio A, Van Zee K. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast – Controversies and Current Management. *Adv Surg* 2019; 53(1): 21-35. ◀ ◀
26. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K et al. Outcome of Patients with Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7): 2345-2351. ◀
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010 (41): 162-177. ◀
28. Wong J, Chen Y, Gadd M et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(2): 343-350. ◀
29. Solin L, Gray R, Hughes L, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(33): 3938-3944. ◀
30. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: A prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 709-715. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muy prolijo su análisis, felicitaciones. Me permito hacer un comentario, un aporte y de paso respondo al Dr. París que preguntaba acerca del estudio del HER-2, que él dice que parece que es tan frecuente. En realidad es lo que nos parecía a nosotros y nuestros números no dio tanto. En el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Bs. As. hicimos la experiencia sobre el patrón de recurrencia local según el perfil de inmunohistoquímica. No analizamos otros factores, como usted analizó, el margen, la edad, si no lo que pasaba con el perfil de inmunohistoquímica. Usted lo mostró en la bibliografía. Tuvimos una tasa de 9.5% de recaídas, similar a lo que presentaron ustedes. En cuanto a la sobreexpresión del HER-2, que me adelanto, lo hacemos en forma investigacional, no en forma asistencial, desde ya que no, porque tenemos el recurso. Pensábamos que era más, porque siempre se ve que se sobreexpresa el HER-2 en el in situ. En nuestra casuística un tercio lo sobreexpresó, pero dos tercios no. Pero sí fue interesante y significativo ver que era mayor la incidencia de recaídas en los que sobreexpresaban el HER-2. Recaían 4 veces más los que expresaron el HER-2. Esta sobreexpresión del HER-2 a su vez estaba asociada a mayor porcentaje de casos con receptores estrogénicos negativos o con Ki67 elevada. Otros factores también, aunque no tan estadísticamente significativos, pero también de riesgo de mal pronóstico en cuanto a la posibilidad de recaída. Así como usted bien dijo, los grados altos recayeron más que los bajos, aunque tal vez no se haya podido ver la diferencia significativa. Pero también fue interesante ver que dentro de los grados altos, recayeron más significativamente, los que sobreexpresaban el HER-2 que los que no. Así que no debería preguntarle sobre esto porque no lo han incluido en su estudio pero aunque sea su opinión al respecto sobre el HER-2.

Dra. Perazzolo: Si bien cuando hicimos la base de datos fue incluido, debido a que la mayor cantidad

de las pacientes no lo tenían informado, porque no lo organizamos de rutina, como usted bien decía, en las biopsias, es por eso que como no teníamos un n significativo, no lo incluimos directamente en el trabajo.

Dr. Billinghamurst: Todos tenemos una gran satisfacción cuando operamos un carcinoma intraductal in situ porque en general sabemos que la paciente va a andar bastante bien. No me cierra una cosita en el slide 18 de la doctora, que dice que el riesgo de recurrencia local de las pacientes con tumorectomía y radioterapia era del 12% y de la mastectomía era del 1%. Después hicieron cirugía conservadora en el 88% y en 12% mastectomía, pero sin embargo, la recurrencia local fue del 11% en la mastectomía y del 9% en la cirugía conservadora, todo en el mismo diapositivo. No me cierra que si 3 renglones arriba dijiste que la recurrencia era del 1% en la mastectomía cómo después da del 11%.

Dr. Uriburu: ¿Capaz que faltó la coma?

Dra. Perazzolo: No, lo que mencionaba en la diapositiva, que si no lo puedo volver a mostrar, es lo que reporta la bibliografía, lo que está descrito en la literatura y abajo mostramos nuestros resultados. Lo que está descrito si es del 12% para la tumorectomía con radioterapia y del 1% y nuestra tasa fue del 9.3% para la tumorectomía y del 11.7% para la mastectomía.

Dr. Billinghamurst: Qué raro que en la mastectomía le haya ido tan mal siendo que el in situ es lo más radical.

Dra. Perazzolo: Sí, en general nos da un número bastante elevado pero fueron solamente 2 pacientes. Lo que pasa que al realizar el porcentaje el número parece mucho más que el de las tumorectomías con radioterapia.

Dr. Billinghamurst: No es significativo el n para poder sacar conclusiones.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Fuleston: Muy lindo el trabajo, te felicito. Creo que ya está contestada, pero quería saber qué porcentaje de in situ bilateral habían tenido en la otra rama, creo que dijiste 3, que los excluyeron y de todos los casos en los que hicieron centinela, ya sea porque hicieron mastectomía o porque la presentación era nódulo palpable o la indicación que fueran a conservadora, que le hicieron centinela, si tuvieron en algún caso centinela positivo.

Dra. Perazzolo: No, no observamos ningún caso de centinela positivo tanto en la cirugía conservadora como en la mastectomía.

Dr. Ciocca: Antes que nada felicitaciones por el trabajo. Una pequeña pregunta, no sé si viene al caso, pero ustedes analizaron muy bien el índice o el porcentaje de recaída local con un margen mayor a 1 mm por que es la mayoría de los informes lo que tenían en el CEMIC, pero me pregunto si después hicieron un subanálisis de cuántas de esas recaídas tenían un margen mayor a los 2 mm

teniendo en cuenta que es lo que se acepta hoy en realidad. Me pregunto si tomaron en consideración ese dato, es decir, bueno tuvimos estas recaídas con márgenes mayores a 1 mm y estas otras recaídas con márgenes mayores a los 2 mm.

Dra. Perazzolo: Sí, específicamente luego del año 2017 que fue cuando más o menos se empezó a implementar los márgenes de 2 mm, a partir de ahí solo hubieron transrecurrencias de las cuales dos fueron con márgenes mayores a los 2 mm.

Dr. Ciocca: Es decir que uno podría inferir de que cuando tengo márgenes mayores es menor la posibilidad de una recaída local.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Ciocca: Bien, era solamente para saber qué experiencia habían tenido nada más, la felicito por su trabajo.

Dr. Uriburu: Muchas gracias a todos.

Clasificación molecular en cáncer de mama.

XLVII Escuela Argentina de Mastología.

María Josefina Yacobucci

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de nuestro país. La heterogeneidad del mismo, llevó a la búsqueda de herramientas para la toma de decisiones terapéuticas. En el año 2000 Perou y col, establecieron una clasificación molecular, en base al estudio de los genes. Se agruparon entonces en cuatro subtipos moleculares 1) luminales A 2) luminal B, los cuales expresan genes asociados a las células epiteliales luminales 3) Amplificación del HER-2 y 4) Subtipo RE negativo, que comprenden los basales.

Desarrollo

Los distintos subtipos moleculares, tienen diversas características, tanto a nivel clínico como histológico y pronóstico. El subtipo luminal, se caracteriza por presentarse histológicamente como tumores de bajo grado, con buen pronóstico. Los Her2 son tumores moderadamente diferenciados con un pronóstico menos favorable que los anteriormente mencionados, y por último el triple negativo, que frecuentemente son de alto grado y de mal pronóstico. Por otra parte

Hospital Cesar Milstein, Residente de tercer año de Anatomía Patológica.

Correo electrónico: josefina_yacobucci@hotmail.com

cada subtipo molecular se relaciona con variantes histológicas específicas. Los patólogos debemos correlacionar los patrones histológicos con los resultados inmunohistoquímicos.

Conclusiones

Las técnicas de biología molecular son un avance que nos han permitido conocer la heterogenicidad de los tumores de mama. La inmunohistoquímica es una técnica que se debe realizar de rutina en el estudio del cáncer de mama, siempre acompañado de la correlación histológica.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de nuestro país. La mortalidad por cáncer de mama en argentina es del 9,3%, con una incidencia de 73 casos por cada 100.000 mujeres.^{1,2} Dicha neoplasia es una enfermedad heterogénea, cuyo pronóstico se basa en diferentes parámetros clínicos, histopatológicos e imagenológicos los cuales nos aportan diferente información para poder predecir tanto el comportamiento biológico del tumor, como la mejor respuesta a las diferentes opciones terapéuticas. En la 8 edición de la AJCC, se puntualiza la importancia no solo de la estadificación según el TNM sino también a los factores genéticos.

El desarrollo de sofisticadas técnicas moleculares denominadas de alto rendimiento como el microarray permitieron estudiar múltiples genes, que han podido establecer el perfil genético o firma genética del tumor dando lugar a que Perou y col en el año 2000, establezcan una clasificación molecular del cáncer de mama, en base a genes relacionados con la expresión o no de los receptores de estrógeno, lo cual define biológicamente distintos fenotipos que podrían derivar de diferentes células progenitoras. Siendo los mismos los siguientes subtipos 1) luminales A y B, los cuales expresan genes asociados a las células epiteliales luminales 2) sobreexpresión del HER-2 y 3) Subtipo RE negativo, que comprenden los basales. Entre los basales actualmente se hallan los bajos en claudinas, ricos en interferón, con sobreexpresión de receptores de andrógenos y los normales.^{3,4}

Existen diferentes formas para determinar la expresión génica, siendo la utilización de cDNA microarray el método de mayor difusión. Este procedimiento se basa en la hibridación de moléculas de DNA complementario preparadas a partir de RNA aislado del tejido tumoral, a secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa). A fin de reconocer que genes se están expresando en el tumor, el cDNA es marcado con una molécula fluorescente, la cual es posteriormente detectada a través de un láser según la longitud de onda determinada para tal efecto. Una de las áreas de la biomedicina que más se han beneficiado de la caracterización del genoma ha sido la oncología, tanto para entender los mecanismos básicos de los procesos de transformación neoplásica, como para el desarrollo de nuevos servicios para un mejor pronóstico y evaluación del riesgo en pacientes oncológicos. Esto ha abierto una nueva área de investigación en oncología basada en la caracterización genómica de las neoplasias: la oncogenómica. El cáncer de mama constituye uno de los primeros ejemplos de la traducción de la investigación genómica a las aplicaciones clínicas. A partir de perfiles moleculares se ha conseguido una mejor clasificación de los tumores y el desarrollo de nuevos fármacos, así como nuevos productos que tienen ya una aplicación clínica e instrumentos de evaluación de riesgo y respuesta terapéutica.⁵

Este tipo de estudios biológicos, son generalmente costosos y no todos los centros y hospitales de Argentina tienen la oportunidad de acceder a ellos. Afortunadamente, las técnicas de inmunohistoquímica evidencian la expresión de ciertas proteínas en las células neoplásicas presentes en la muestra, siendo un reflejo considerable y aplicable de los estudios de biología molecular menos costosos. La inmunohistoquímica se utiliza para mostrar antígenos celulares localizados en la membrana, núcleo o el citoplasma así como antígenos extracelulares en los tejidos, usando marcadores individuales o más a menudo, paneles de varias proteínas marcadoras. El uso de anticuerpos monoclonales es parte de la rutina de los laboratorios de patología debido a que son de gran utilidad en el diagnóstico de tumores metastásicos de primario desconocido, tumores de partes blandas, linfomas y leucemias y pueden ayudar a la identificación de algunos agentes infecciosos; además, los anticuerpos monoclonales pueden ser de utilidad como factores pronósticos y predictivos en diversos tumores.⁶ Es importante remarcar que los patólogos debemos estar familiarizados con la interpretación de la inmunomarcación, ya que existen diversos problemas técnico y de interpretación. Esto puede deberse a problemas en la fijación del tejido, o el tipo, la duración, el sistema de detección y el cromógeno, entre otros. La in-

munohistoquímica nos brinda información adicional, que nos ayuda a entender la biológica de la neoplasia y predecir la respuesta a las diferentes opciones terapéuticas.⁷

II. DESARROLLO

Clasificación Molecular:

El cáncer de mama es heterogéneo a nivel molecular, con diferentes patrones de expresión génica que conducen a diferencias en el comportamiento y el pronóstico. Cuando hablamos de biomarcadores como se mencionó anteriormente, nos referimos a factores pronósticos y predictivos. Por definición un factor pronóstico son características del tumor o del paciente que pueden usarse para predecir la historia natural de la lesión, por ejemplo riesgo de recurrencia, metástasis a distancia, mortalidad. En cambio un factor predictivo es aquel que nos indica respuesta a una terapéutica. En los últimos años se ha hecho necesario completar el informe histológico con un informe en el que se indica la expresión de las técnicas inmunohistoquímicas, actualmente este informe complementario es mucho más relevante para el manejo oncológico de las pacientes que el principal y por tanto se puede interpretar que la clasificación histológica clásica se está quedando obsoleta y que los nuevos marcadores están anticipando la llegada de una "era molecular" a la clasificación del cáncer de mama.^{8,9} Es importante remarcar que por el consenso de Saint Gallen fue aceptado que el subtipo puede ser identificado en base a inmunohistoquímica, no siendo imprescindible efectuar estudios moleculares.¹⁰

No hay que olvidarse que las técnicas de inmunomarcación requieren una serie de procesamientos, que deben ser realizados por técnicos avezados así como patólogos familiarizados con la lectura de dicha marcación. Este proceso se puede dividir en tres etapas distintas:

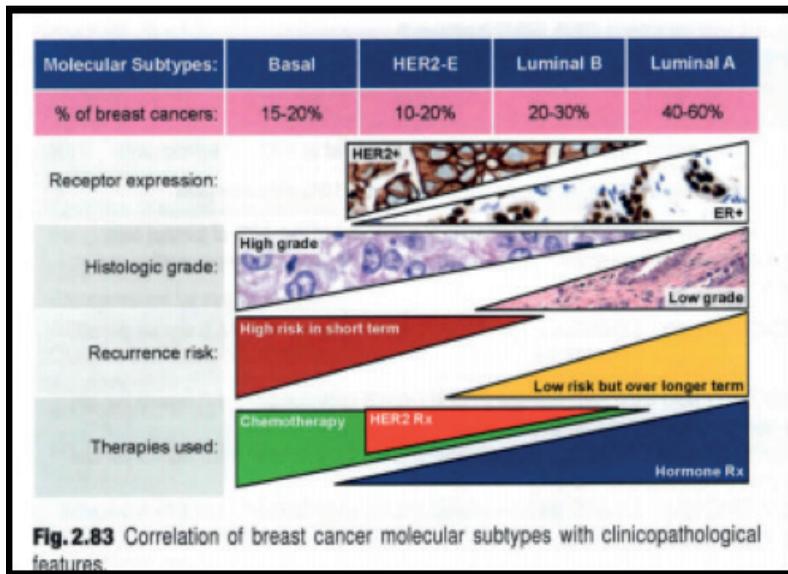
1) Etapa pre analítica: En donde se realiza la fijación del tejido en formol buffer por un periodo de tiempo, entre seis horas y menos de 48 horas. Esta etapa es muy importante para la inmunomarcación y estudios moleculares que se hagan luego.

2) Etapa analítica: en la que se llevan a cabo los métodos manuales o automatizados del procesamiento. Los equipos automatizados dan resultados confiables, validados y son más rápidos.

3) Etapa post- analítica: Requiere de un patólogo entrenado e informado sobre la marcación esperable para la biopsia solicitada, esta mostrara ausencia o presencia de expresión proteica en el núcleo, citoplasma o la membrana celular. Siempre es importante además tener controles internos y externos en nuestra muestra, para corroborar la veracidad de nuestra marcación.¹¹

Según la clasificación de la WHO 2019, el cáncer de mama puede ser clasificado en:

Subtipo Molecular (OMS 2019)					
inmunofenotipo	LUMINAL A	LUMINAL B (HER2 negativo)	LUMINAL B (HER2 positivo)	HER-2	TRIPLE NEGATIVO
Receptor de estrógeno	Positivo	Positivo	Positivo	Ausente	Ausente
Receptor de progesterona	Positivo alto	Negativo o bajo	Variable	Ausente	Ausente
HER-2	Negativo	Negativo	Amplificado	Amplificado	Negativo
KI-67	Bajo	Alto	Variable	-	-



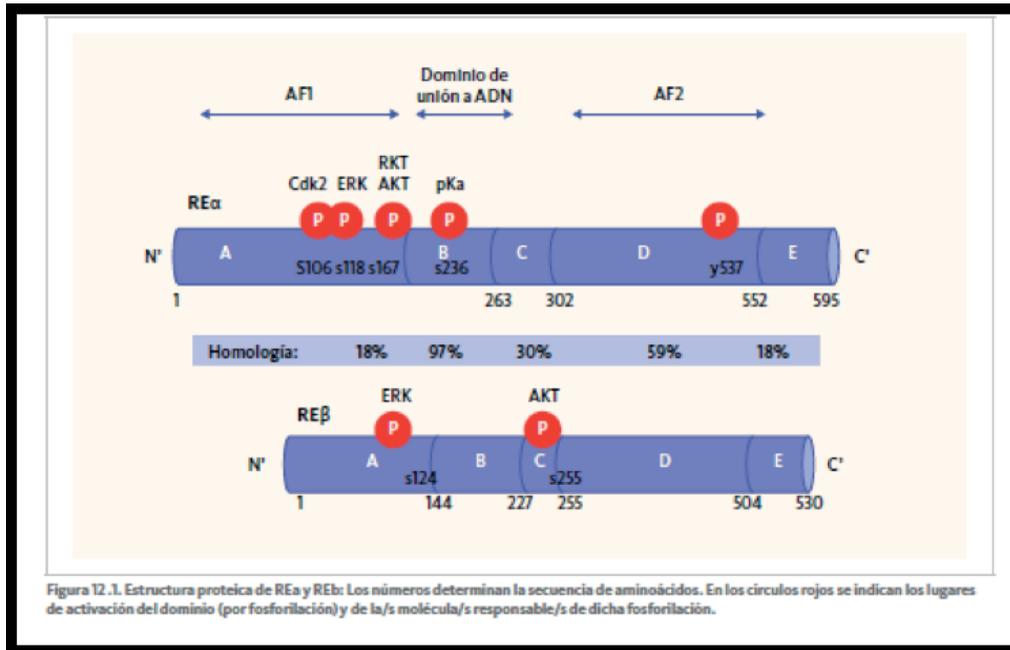
Correlación de los subtipos molecular del cáncer de mama con factores clínico patológicos.⁸

RECEPTORES HORMONALES:

Receptor de estrógeno:

Los receptores de estrógeno (RE) son factores de transcripción nuclear, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes responsables de la regulación del desarrollo, crecimiento y diferenciación del tejido mamario. Este tipo de receptores se llaman dependientes de ligando. El receptor de estrógeno está constituido por dos isoformas homólogas codificadas en cromosomas diferentes. Una isoforma alfa codificada por ESR1 (6q21,1) y la isoforma beta codificada por ESR2 (14q 23,2).

Las proteínas codificadas por dichos genes están constituidas por 5 dominios (A.B.C.D y E) y presentan una alta homología. El dominio N terminal A/B es capaz de transactivar la transcripción génica en ausencia de ligando, aunque esta activación es leve y más selectiva comparada con la activación asociada al dominio E. También se conoce como AF1 (Activating Factor 1). El dominio C, también conocido como dominio de unión al ADN, se une a zonas concretas de este, conocidas como elementos de respuesta a estrógenos (ERE). El dominio D es una región bisagra, flexible que conecta los dominios C y E y que,



se cree, influye en el tráfico y distribución subcelular del receptor de estrógeno. Finalmente, el dominio E contiene la cavidad que se une al ligando, así como a proteínas coactivadoras y co-represoras. Es el dominio que activa la transcripción génica en presencia del estrógeno y también conocido como AF2 (Activating factor 2) En el extremo C terminal existe además el dominio F, que es variable en longitud, incluye la hélice 12 (h12) y podría explicar en parte las diferencias de respuesta de RE entre estradiol y SERMs.

RE alfa y REbeta se unen a su ligando natural, estradiol (E2), con igual afinidad, pero en cambio, interactúan de forma diversa con otros estrógenos naturales o sintéticos. Así, E1 y raloxifeno se unen preferentemente al REalfa mientras que E3 y genosteina se unen preferencialmente al REbeta.

En respuesta a la señalización iatrogénica, REalfa normalmente promueve la proliferación del epitelio normal y neoplásico, por lo que se le reconoce un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de mama, mientras que RE beta tiene en general un efecto anti proliferativo y pro-apoptótico.¹²

La presencia de RE implica que los mecanismos celulares normales para procesar esta hormona se encuentran conservados a pesar de la transformación neoplásica.

Receptor de progesterona:

Los receptores de progesterona (RP) forman parte de la familia de receptores hormonales nucleares. Tras unirse a su ligando en el citoplasma, el complejo RP-progesterona se transloca al núcleo, dimeriza y actúa sobre el ADN. El gen que codifica para RP, PGR, se localiza en el cromosoma 11q22-q23 y su transcripción se halla regulada por el propio RE, que de esta manera, puede mediar en los efectos de la progesterona durante el desarrollo de la glándula mamaria normal así como en la génesis del cáncer de mama.

Se conocen tres isoformas de receptor :RP-A, RP-B y RP-C Las cuales son codificadas por el mismo gen RPG, pero en cada caso con sitios distintos de inicio de la transcripción. Habitualmente las células coexpresan las isoformas RPA, RPB. RP-B funciona como activador transcripcional y RP-A como inhibidor. El RP-C funciona como un inhibidor dominante del RP-B uterino durante la formación del miometrio.

Los RP se expresan en un 7-10% de las células epiteliales del epitelio luminal de las unidades ductolobulillares mamarias y en un 50-60% de las células del cáncer de mama. Una de las causas fundamentales de la falta de expresión de RP es la hipermetilación de la región promotora del gen RPG y la acetilación de las histonas. Debido al control génico del RE sobre RPG se ha pensado clásicamente que la expresión del RP indica que la vía funcional de RE está intacta. Sin embargo, publicaciones recientes atribuyen al RP un papel mucho más activo, y se cree que puede unirse directamente al RE, redirigiendo la actividad transcripcional de este hacia la transcripción de genes relacionados con un mejor pronóstico.¹²

Según las guías ASCO/ CAP 2020 la evaluación del receptor de estrógeno y progesterona se divide en:

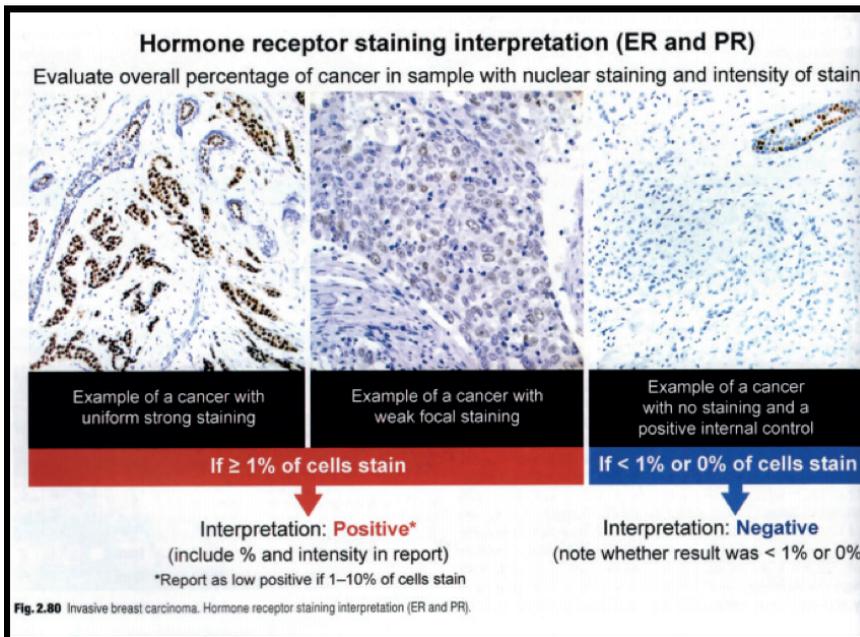
- 1) Receptor de estrógeno/ progesterona positivo: marcación nuclear en células tumorales del 1 al 100%
- 2) Receptor de estrógeno bajo: marcación nuclear en células tumorales del 1 al 10%. Se recomienda un comentario en el informe mencionado luego, el cual explica los limitados beneficios generales de las terapias endocrinas.

Result	Additional Recommended Comment
1%–10% cells staining	The cancer in this sample has a low level (1%–10%) of ER expression by IHC. There are limited data on the overall benefit of endocrine therapies for patients with low level (1%–10%) ER expression, but they currently suggest possible benefit, so patients are considered eligible for endocrine treatment. There are data that suggest invasive cancers with these results are heterogeneous in both behavior and biology and often have gene expression profiles more similar to ER-negative cancers.
No internal controls and ER is 0%–10%	No internal controls are present, but external controls are appropriately positive. If needed, testing another specimen that contains internal controls may be warranted for confirmation of ER status.

Abbreviations: ER, estrogen receptor; IHC, immunohistochemistry.

3) Receptor de estrógeno/ progesterona negativo: marcación nuclear en células tumorales < 1%

4) Muestra no interpretable: si la muestra es inadecuada por cáncer insuficiente o artefactos graves presentes, según lo determinado a discreción del patólogo, si los controles externos e internos (si están presentes) no se tiñen adecuadamente, o si las variables pre analíticas han interferido con la precisión del ensayo.¹³



La American society of clinical oncology (ASCO) y el College of American Pathologist (CAP) realizaron diferentes guías para mejorar el análisis y la evaluación de los receptores hormonales, esto logro aumentos notorios de pacientes con receptores hormonales positivos entre el 79% y el 84%, si bien también se vio influenciado por otros factores como por ejemplo: el aumento de screening, edad, raza, la mayor sensibilidad analítica debido al seguimiento en los protocolos, mejoro la detección adecuada.¹³ Dentro de las recomendaciones, se encuentran las condiciones del manejo de la muestra en donde se menciona:

- El tiempo de isquémica fría, definido como el tiempo que pasa entre la toma de la muestra y la inclusión al formol que debe ser menor a una hora, porque podría alterar de forma irreversible al ADN, ARN y las proteínas de la lesión.

- La correcta fijación de la muestra, que debe ser en formol al 10%, con un tiempo de fijación entre las 6 a 72 horas.

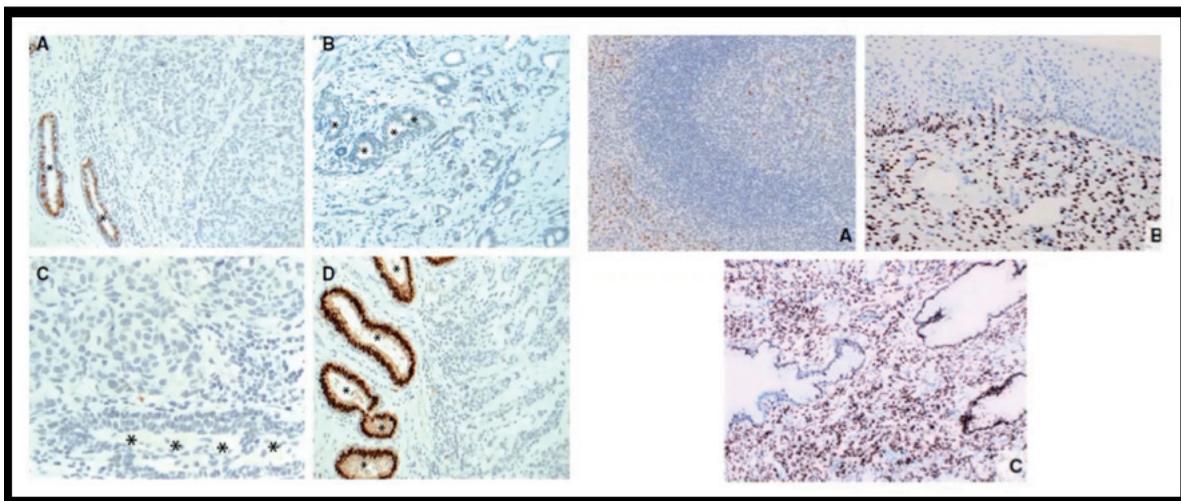
- Utilización de anticuerpos específicos:

Receptor de estrógeno: SP1

Receptor de progesterona: 1A6

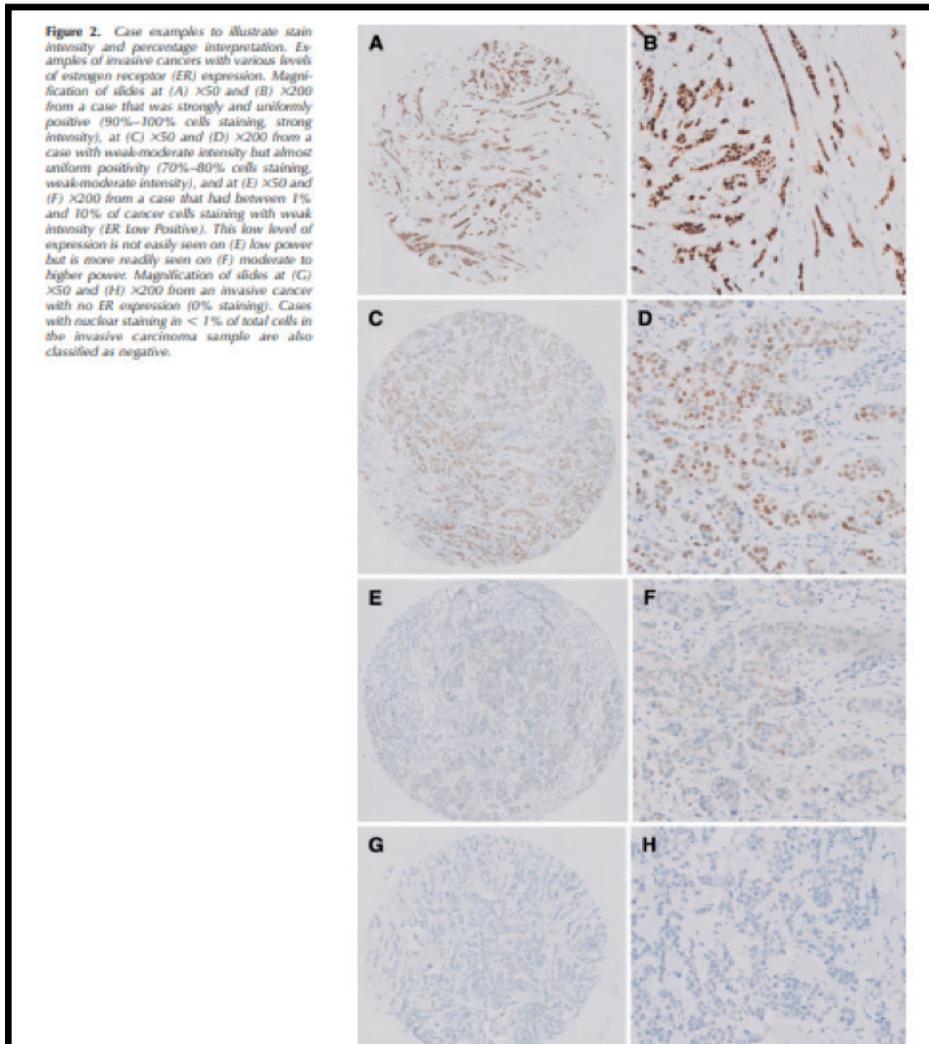
- Controles internos y externos: Son esenciales para evaluar el estado de nuestra muestra, estos deben incluir muestras tanto positivas como negativas, deben tener condiciones similares de fijación. Se sugiere tejidos de amígdala o cuello uterino. Todo lo mencionado anteriormente debe estar plasmado en el informe.

En caso de que sucedan alteraciones en el tejido estudiado por problemas de fijación, conservación de la muestra o por alteración en los controles, se recomienda repetir la marcación para resolver las discrepancias. Si el área tumoral en la biopsia es muy escasa, se aconseja repetir en la pieza quirúrgica.¹⁴

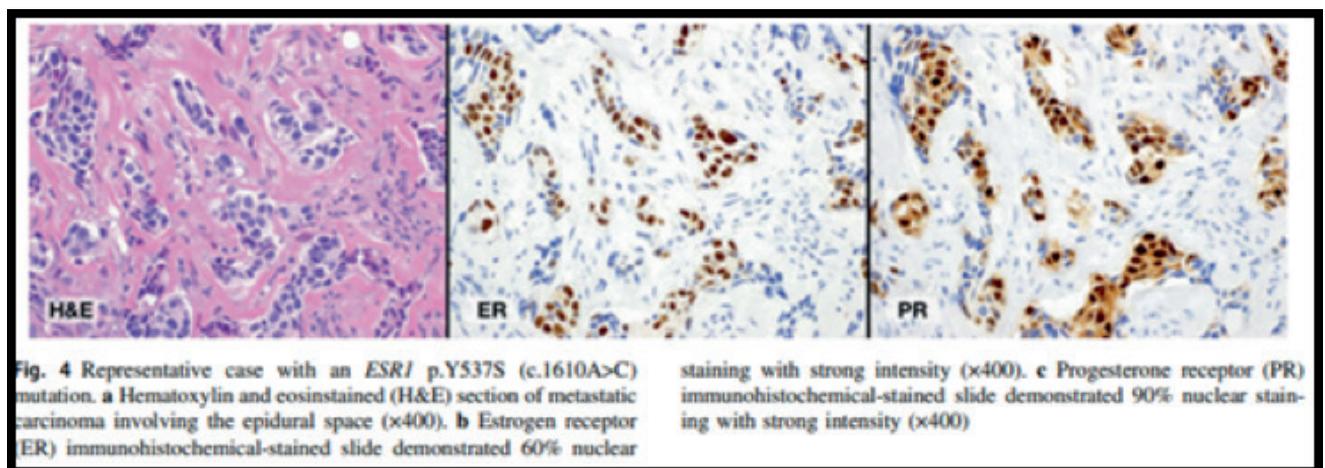


Controles internos y controles externos de receptores de estrógeno.¹⁴

La importancia de un receptor de estrógeno positivo radica en la mayor probabilidad de beneficiarse con la terapia endocrina, además de asociarse con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y mayor supervivencia global (SG). No es claro el papel del receptor de progesterona en cuando a la decisión del tratamiento endocrino. Dunnwald y cols. Demostraron que las pacientes con RP negativo presentaban peor pronóstico respecto a las pacientes con RP positivo. En coincidencia, series nacionales concluyen que el R_p negativo es marcador de agresividad tumoral e indicador de riesgo aumen-



ta de recaída ipsilateral en cáncer de mama. En el ensayo TEAM se demostraron significancia estadística del RP como factor pronóstico, no demostraron esta significancia como valor predictivo.¹⁵



Porcentaje de células marcadas (%)	Intensidad de células marcadas	Interpretación (% + intensidad)
0 (0)	0 (-)	0 a 2 (-)
1 (0-1)	1 (+)	3 a 8 (+)
2 (2-10)	2 (++)	3: muy pobre
3 (11-33)	3 (+++)	4-5: pobre
4 (34-66)		6: intermedio
5 (67-100)		7-8: alto

Score de Allred para receptores hormonales de estrógeno y progesterona:

La información que debe figurar en el informe de patología acerca de los receptores de estrógeno y de progesterona incluye porcentaje de células e intensidad de marcación de las mismas. Esto puede ser incorporado a través del score de allred, el cual combina las dos características necesarias a evaluar.

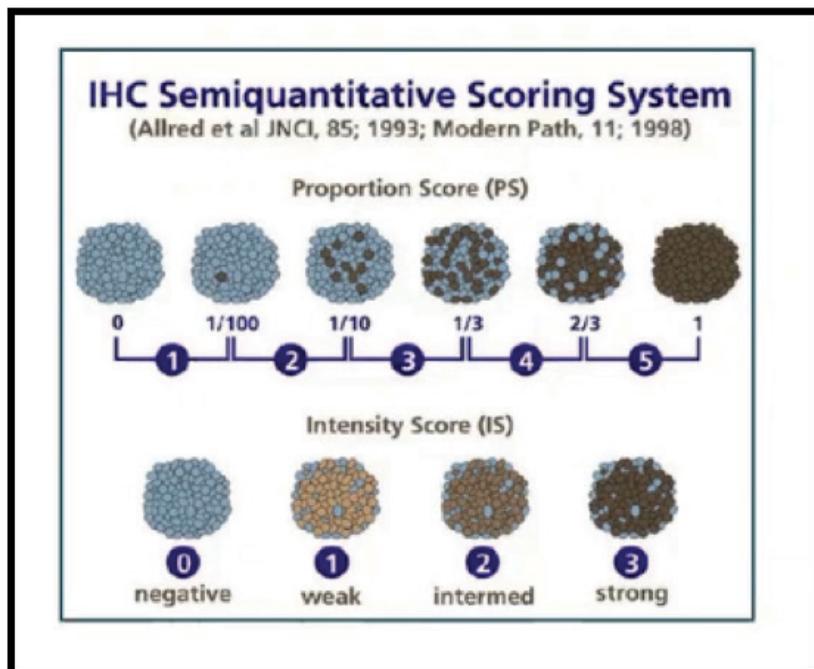
La determinación es semicuantitativa porque al conteo celular porcentual se le adiciona la intensidad de la coloración, que se informa: 1+,2+ o 3+, según sea leve, moderada o intensa. Estos datos pueden volcarse en el informe de patología como porcentaje intensidad, pero también pueden emplearse scores, como por ejemplo el de Allred, en el que se suma porcentaje e intensidad.

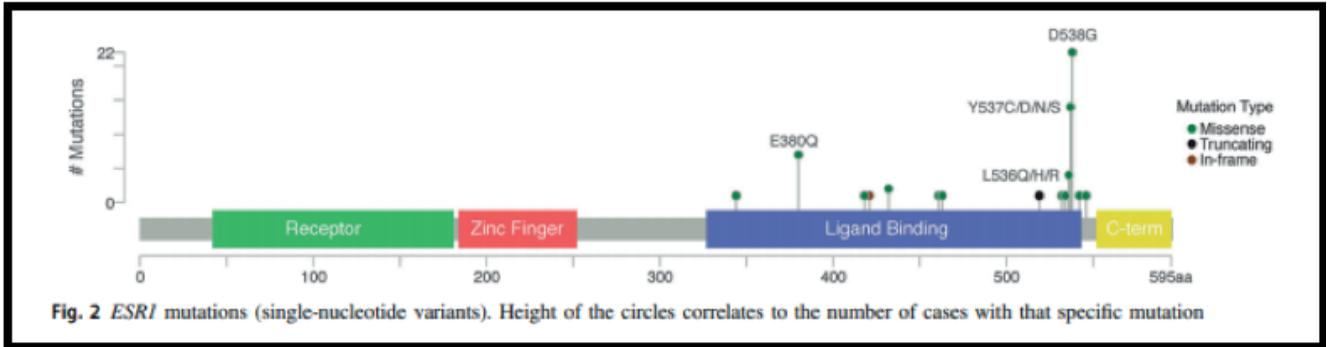
Mutaciones en el receptor de estrógeno:

Hay ciertos pacientes que presentan una mutación del receptor de estrógeno, este evento suele estar asociado con largos periodos de exposición

a terapia endocrina. No es frecuente en pacientes con tumores primarios sin tratamiento anterior.

La mayoría de mutaciones del receptor de estrógeno reportadas modifican el sitio de unión al ligando del receptor de manera que este quede activado de forma constitutiva y, por tanto, independiente del ligando. Según esto, y también en base a datos preclínicos, los tumores con mutaciones de ESR1 serían resistentes a la depleción estrogénica inducida por inhibidores de la aromataza, y en menor medida también a tamoxifeno, y en cambio serían algo más sensibles a dosis altas de fulvestrant u otros fármacos orales degradadores del RE aun en desarrollo.^{15,12}



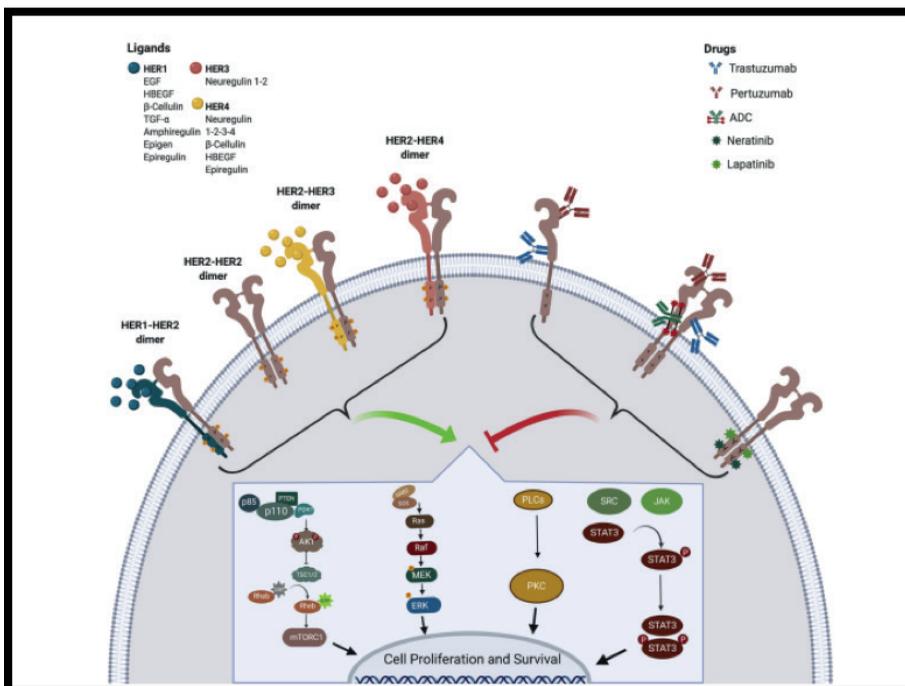


Her2:

HER-2 / neu fue uno de los primeros oncogenes estudiados en cáncer de mama invasivo. Este marcador es positivo en un 10% -20% de los pacientes. Se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 17, y codifica un receptor de factor de crecimiento en la superficie de células epiteliales mamarias normales. Pertenece a la familia de glicoproteínas transmembrana her/erbB que está compuesta por cuatro miembros HER1 o EGFR, HER2, que no tiene ligando conocido, HER3, que carece de actividad tirosin-kinasa y HER4. Estos receptores se encuentra expresada en las células epiteliales, mesenquimales, neuronales y en sus progenitores celulares.

Cuando estos receptores se activan son translocados al núcleo, donde participan en la señal celular. La dimerización de estos receptores,

ya sea entre dos diferentes miembros de la familia (heterodimerización) o entre los mismos receptores HER (homodimerización) genera una cascada de señalización capaz de activar otras vías, las mas importantes son la via Raf/Ras/Map kinasa, la via de la fosfolipasa C gamma y la via de señalización pi3 kinasa /akt. De este modo, controlan numerosos procesos celulares como la angiogenesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis.^{7,8}

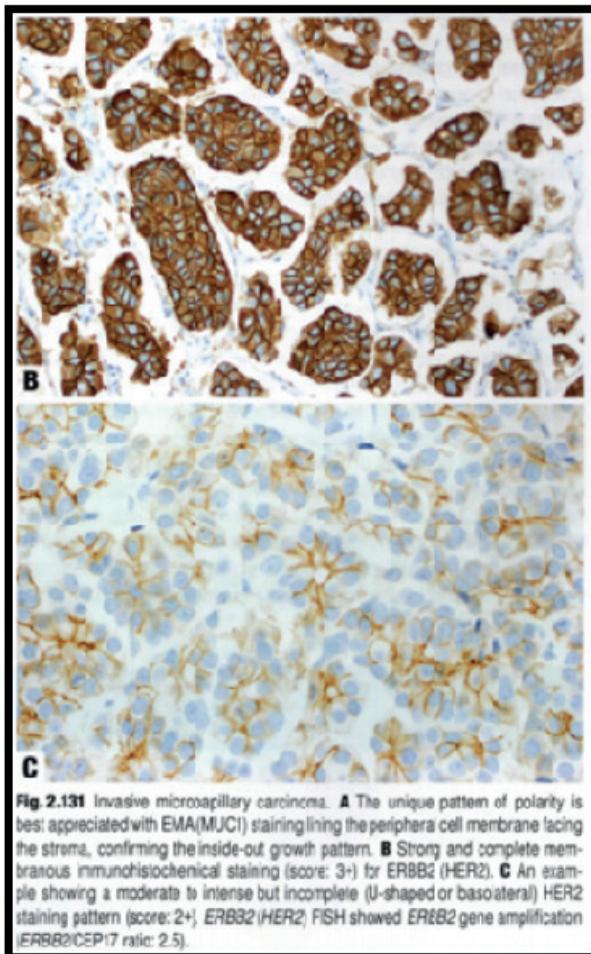


La determinación de her2 se realiza mediante varios métodos:

- 1) Inmunohistoquímica
- 2) Hibridación in situ por fluorescencia (FISH)
- 3) Hibridación cromogénica in situ (CISH)
- 4) Hibridación in situ reforzada con plata (SISH)

La inmunohistoquímica detecta la amplificación de la proteína HER2 usando anticuerpos monoclonales o policlonales que se unen a la proteína.

Los resultados de la prueba her2 por inmunohistoquímica se clasifican en tres categorías:



Marcación Her en un carcinoma invasor micropapilar.⁸

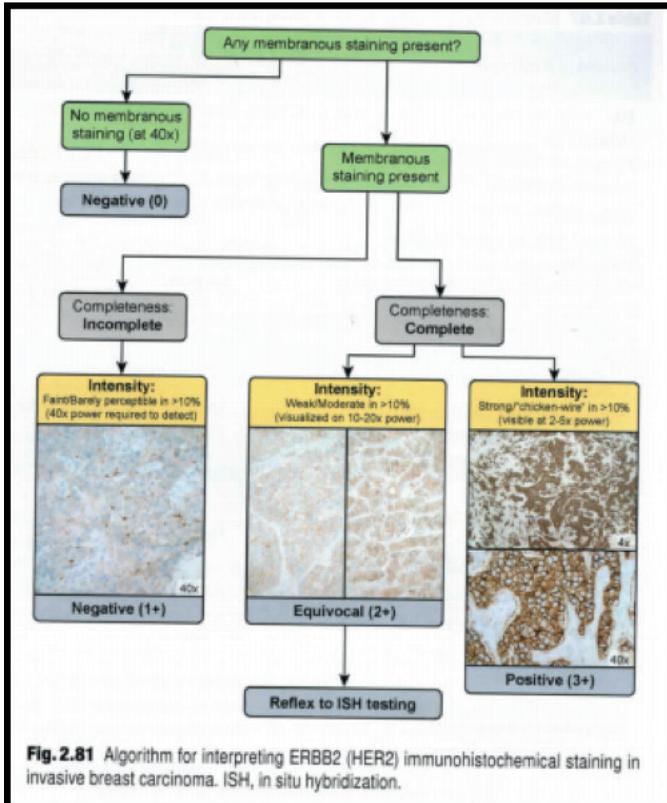
1) Positiva (+++): La tinción de membrana es circunferencial, completa e intensa en >10% de las células tumorales invasoras (patrón chicken wire) siempre observar un área homogénea y contigua de células invasoras.

2) Equívoca (++) : La tinción de membrana es circunferencial pero incompleta y/o débil/moderada en >10% de las células invasoras. Cuando la tinción de membrana es completa y circunferencial, intensa en <10% de las células invasoras. Es obligatorio usar un test confirmatorio (FISH, CISH, SISH) para poder calificarlo de positivo o negativo.

3) Negativa (+/-): La tinción de membrana incompleta es poco perceptible o débil en >10% de las células invasoras, se considera ihq negativa 1+. Cuando no se observa tinción se considera IHQ negativa. Cuando la tinción de membrana es incompleta/débil o apenas perceptible en <10% de las células invasoras se considera inmunohistoquímica negativa.¹²

Ki 67:

Es una proteína nuclear no histona, cuya expresión, cíclica, está unida a la proliferación celular. Su nombre proviene del lugar donde fue descrito KIEL. Dicha proteína se encuentra presente en las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y está ausente en las células en reposo (G0). Así pues dada la sencillez de su determinación inmunohistoquímica, se ha



convertido en un marcador de proliferación celular ampliamente utilizado como biomarcador en oncología.¹⁶

La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos. Está incluida dentro del grado histológico tumoral, al tomar en cuenta las mitosis celulares del tumor. Además, es una de las características fenotípicas en que difieren en los subtipos genéticos del cáncer de mama. El Ki67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica.¹⁷

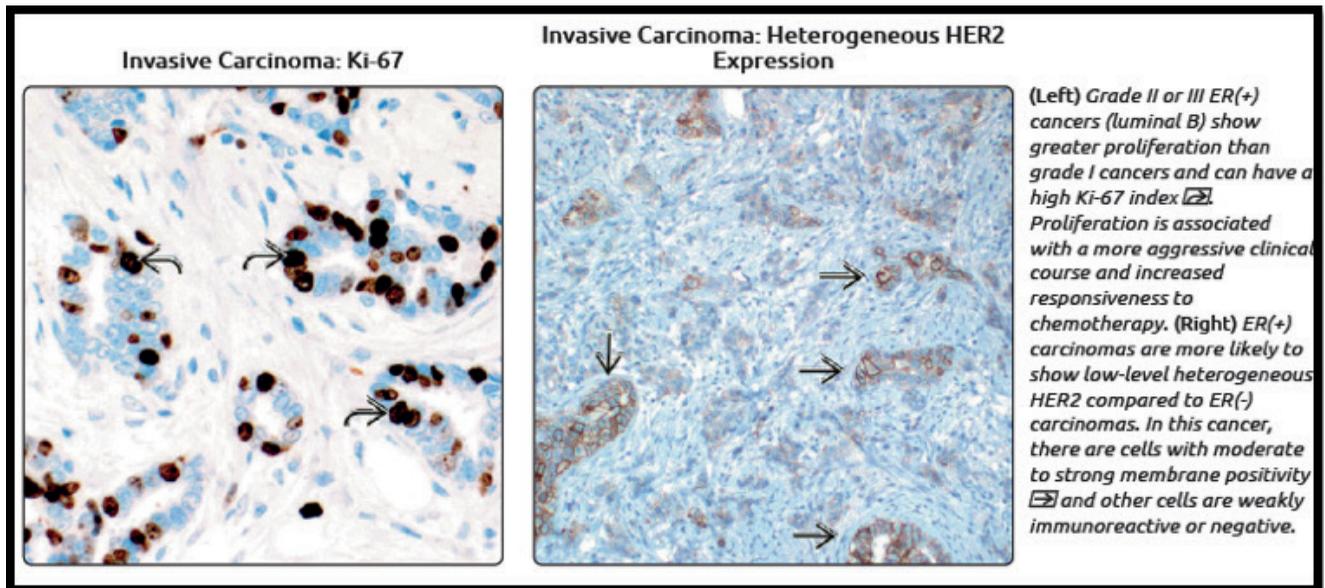
En la actualidad la utilización del Ki67 es cuestionada, ya que no hay un consenso que remarque un punto de corte para distinguir entre un ki67 alto de uno ki67 bajo. Hay distintos estudios que reconocen que a pesar de no ser claros los límites entre elevado o bajo consideran su utilidad como factor predictivo, ya que se demostró su utilidad para medir la respuesta a la quimioterapia. En cuanto a su papel como factor pronóstico,

altos niveles de expresión se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.

En el año 2009 se publicó el primer punto de corte del Ki67 para diferenciar carcinomas Luminales A (menores de 14%) de Luminales B (mayores de 14%). En 2011 se publicaron guías de recomendación para el estudio en cáncer de mama abarcando variables pre analíticas, analíticas y de interpretación. No obstante, en el último consenso de Saint Gallen 2015, el punto de corte del 14% fue modificado, entre el 20% y el 29%: por debajo del cual considera Luminal A y por encima Luminal B.¹⁸

El Grupo de trabajo internacional del ki67 en cáncer de mama (IKWG) reunida en 2019, evaluó la evidencia actual de la validez analítica y la utilidad clínica del ki67 en el cáncer de mama. El consenso afirmó que la marcación por inmunohistoquímica del ki67 en el cáncer de mama es un marcador pronóstico, pero su utilidad clínica es clara solo para la estimación del pronóstico en pacientes que presenten receptores de estrógeno positivo y HER2 negativo ya que identifica a aquellos que no van a necesitar tratamiento adyuvante quimioterápico. En este grupo de pacientes T1-2, N0-1, el consenso de IKWG

es que un Ki67 $< 0 =$ a 5% , o $> 30\%$, se puede utilizar para estimar el pronóstico. En conclusión, la validez analítica de Ki67 IHC se puede alcanzar con una cuidadosa atención a los problemas preanalíticos y la puntuación visual estandarizada calibrada. Actualmente, la utilidad clínica de Ki67 IHC en la atención del cáncer de mama sigue estando limitada a la evaluación del pronóstico en el cáncer de mama en estadio I o II. Un mayor desarrollo de la puntuación automatizada podría ayudar a superar algunas limitaciones actuales.¹⁹



SUBTIPOS MOLECULARES:

1) Luminales:

Los tumores luminales poseen un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria; expresan citoqueratinas luminales, receptores estrogénicos y menos del 20% tienen mutación de p53. Estos tumores han sido tratados exitosamente con terapia hormonal antiestrogénica, siendo este el principal target del tratamiento.

Los tumores Luminales clásicamente se dividen en:

- Luminal A: Receptores hormonales positivos, Her2 negativo y Ki-67 $\leq 14\%$ ²⁰
- Luminal B: Según la 13ª Conferencia internacional de Cáncer de mama de St. Gallen y la 5ta edición de la Clasificación de tumores de

mama de la OMS 2019, los tumores luminales se clasifican en tres subtipos: Luminal B (HER-): RE + ($\geq 1\%$), RP- o $<20\%$, HER2- ($\leq 10\%$) y niveles altos de Ki-67 ($\geq 20\%$); o Luminal B(HER2 +): RE + ($\geq 1\%$), HER2 + ($> 10\%$) y cualquier nivel de RP y Ki-67.^{21,22,27}

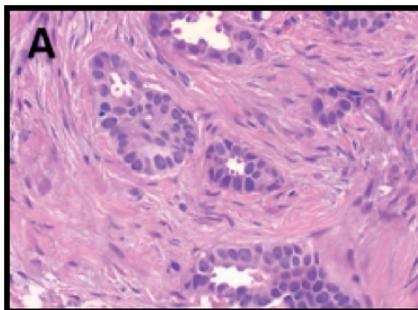
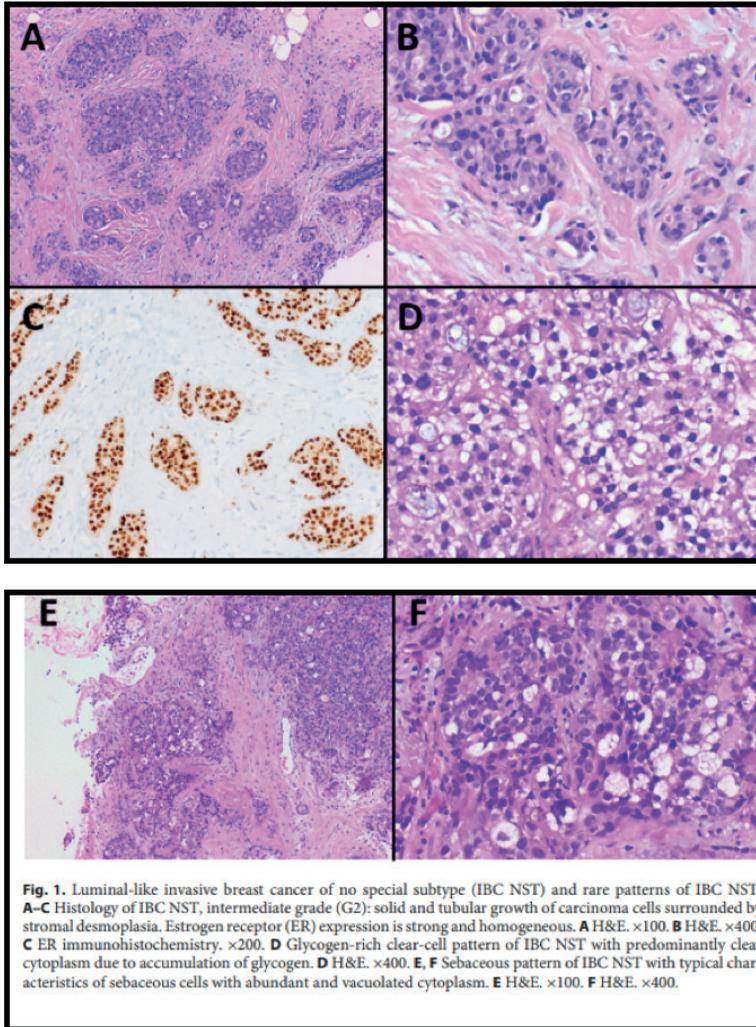
El subtipo Luminal A es el más frecuente, representa el 67% de los tumores. Tiene una alta expresión de genes relacionados con receptores hormonales, baja expresión de genes de proliferación celular y expresa citoqueratinas 8 y 18. Contrariamente, el subtipo Luminal B presenta niveles menores de receptores estrogénicos y altos niveles de genes de proliferación, comparte ciertos patrones con Luminal A y con Basal Like, incluyendo expresión de marcadores de proliferación. El subtipo Luminal B/her2 se caracteriza, además, por expresar citoqueratinas 9 y 10. A pesar de expresar receptores estrogénicos, el Luminal B tiene peor pronóstico y mayor riesgo de recaída temprana.²³

Suelen incluir la mayor parte de los carcinomas lobulillares y ductales. Aunque hay ciertas variantes histológicas especiales asociadas a este fenotipo, como por ejemplo:

- Tubular
- Lobulillar clásico
- Neuroendócrinos
- Mucinosos

Los luminal A, representan el 50% dentro de los luminales e incluyen además una amplia gama de variantes histológicas de bajo grado como: Tubular anteriormente mencionada, cribiforme, carcinoma NST de bajo grado, carcinoma lobulillar clásico. Los luminal B representa el 20%, y se asocian a grados histológicos más alto que los A. Incluyen la mayor parte de los carcinomas NST de grado 2 y carcinoma micropapilar.²⁴

En cuanto a los grados de diferenciación, los tumores luminales tienen un espectro de morfologías y grados que van desde tumores bien diferenciados compuestos por células con una histoarquitectura tubular hasta subtipos poco diferenciados con gran pleomorfismo nuclear y disposición en laminas o planchas. Sin embargo hay una distinción entre el subtipo luminal A y el B. Ya que se vio que el subtipo luminal B tiene peor pronóstico, y un aumento en las tasas de recaída en los primeros 5 años. Maisonneuve y col. analizaron la supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS) en pacientes tratadas por un primer cáncer de mama primario no metastá-

Subtipo tubular²⁸

HER amplificado:

Este grupo representa el 15% al 20% de todos los cánceres de mama invasivos. Este subtipo se caracteriza por una alta expresión de HER2 ($> 10\%$), negatividad para RE ($< 1\%$) y RP ($< 20\%$), y alta expresión de Ki-67 ($> 20\%$)²⁴ Es un grupo muy heterogéneo, mas frecuentemente en mujeres premenopáusicas, asociándose a menor sobrevida libre de tumor y menor sobrevida global con recaídas tempranas. La positividad para Her2 brinda la posibilidad de un tratamiento dirigido a este blanco molecular, que son los anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor molecular, dichos tratamiento permiten una mayor sobrevida libre de enfermedad, aún en pacientes metastásicas.⁷ La sobreexpresión de HER2 ocurre casi

sico con niveles variables de Ki67 y RP y encontró que aquellas con tumores luminales A tenían una DDFS más alta y una menor incidencia de metástasis a distancia a los 10 años en comparación con las pacientes con tumores luminales B.^{20,25,26} Los cánceres luminales B tienden a dar metástasis con mayor frecuencia en hueso y en menor grado en pulmon. Esto contrasta con el cáncer de mama luminal A, para el cual el hueso es también el principal sitio metastásico, aunque muestra una baja frecuencia de metástasis a otros sitios.²⁶ La principal diferencia en el aspecto molecular entre los dos subgrupos luminales es el aumento de la expresión de genes relacionados a la proliferación celular, como NSEP1 (elemento sensible a nucleasa proteína de unión 1) y ciclina E1 (CCNE1), además de la activación de ciertas vías alternativas de factores de crecimiento, como como PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y Src (proto-oncogén sarcoma) en tumores de mama luminal B.²⁷

exclusivamente en la variante pleomórfica del carcinoma lobulillar invasor. La amplificación del gen y la expresión elevada de la proteína HER2 se ha relacionado con tumores de mayor grado histológico, alto índice proliferativo y propensiones a la metástasis. Es frecuente su asociación con comedonecrosis, gran pleomorfismo nuclear y un citoplasma eosinofílico abundante que se disponen en cordones o nidos sólidos.^{8,27}

Hay ciertas variantes histológicas especiales relacionadas con los tumores de mama HER2/Neu amplificado:

- Carcinoma ductal de tipo no especial Grado 3
- Micropapilar
- Apocrino
- Lobulillar pleomórfico

Con respecto al subtipo micropapilar, no debemos dejar de mencionar que también es frecuente su presentación en los luminales. Histológicamente esta es constituido por nidos pequeños de células neoplásicas aglomeradas en forma de morula que observan “flotando” dentro de espacios vacíos, por la retracción del estroma. A diferencia

de la variante papilar, los carcinomas micropapilares no presentan ejes fibrovasculares. Las células que la conforman poseen un pleomorfismo moderado a alto, con cromatina nuclear granular, nucléolos evidentes, figuras mitóticas ocasionales y citoplasma moderado eosinofilo. El estroma intratumoral es desmoplásico, y pueden presentar cambios mixoides focales.

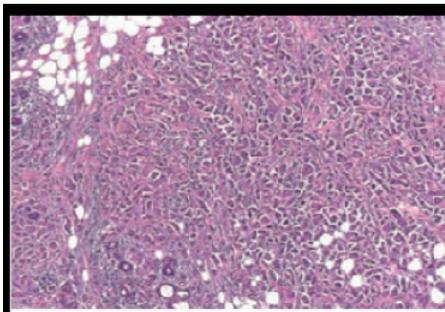


Figura 1. Patrón arquitectural característico del carcinoma micropapilar invasor, con pequeños nidos de células dentro de espacios vacíos (hematoxilina-eosina 100x).

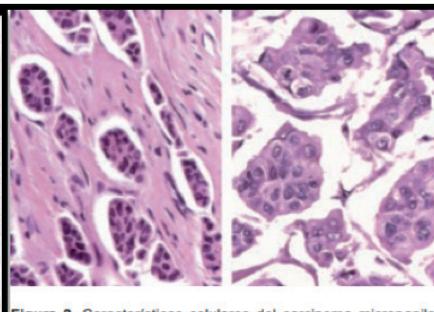
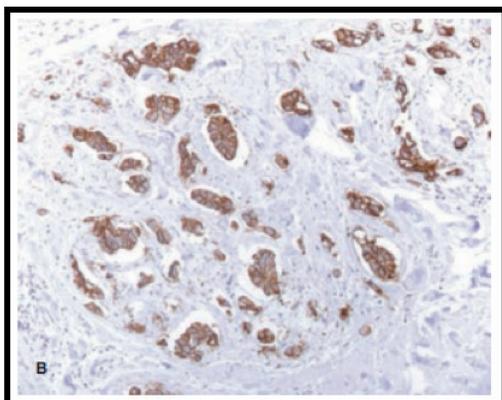
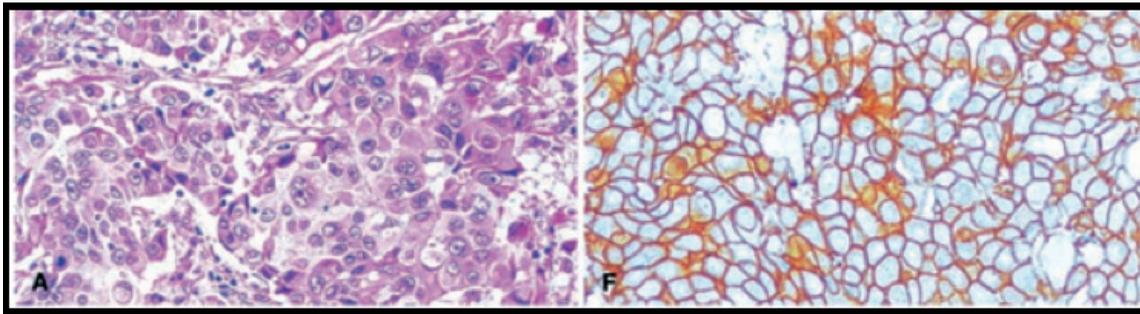


Figura 2. Características celulares del carcinoma micropapilar invasor. Se observan células “flotando” en espacios que simular linfáticos. Izquierda: grado 1 (caso 2), derecha: grado 3 (caso 7) (hematoxilina-eosina 400x).

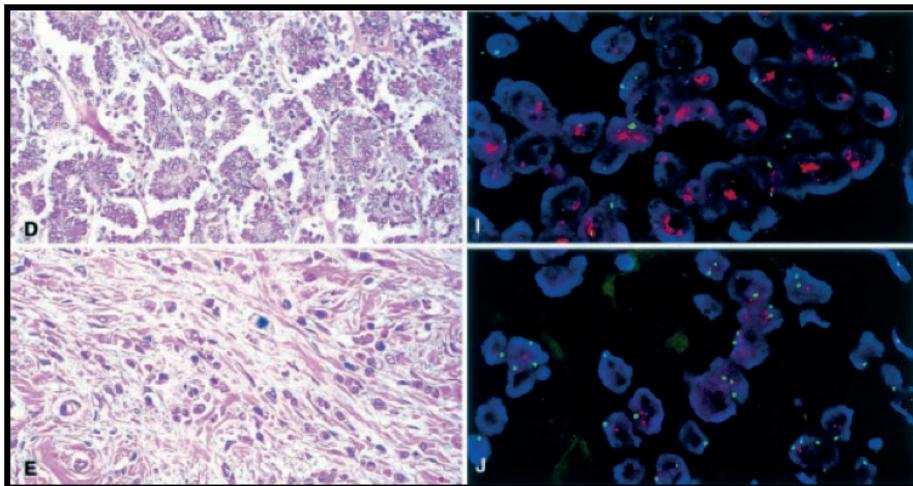


Además del aspecto histológico particular, el carcinoma micropapilar invasor tiene importante repercusión debido a su gran linfotropismo, con una frecuencia de invasión vascular linfática de 60 a 90% y metástasis a ganglios linfáticos de 66 a 93% de los casos. Esta afinidad por la diseminación linfática es independiente del porcentaje de componente micropapilar invasor y del tamaño del tumor.²⁹

La variante apocrina se caracteriza por presentar núcleos grandes y pleomorficos redondeados, con nucléolo prominente y un citoplasma eosinofilo con granulos finos, algunos pueden ser espumosos o transparentes y limites celulares muy bien definidos. Los carcinomas con apariencia apocrina focal son frecuentes, un 30% de los carcinomas no especial y no deben clasificarse como variante apocrina. Dicha proliferación se dispone formando laminas celulares sin formación de tubulos.^{30,31}



Subtipo apocrino³¹



SUBTIPO BASAL:

Subtipo basal (Basal like) Llamados “basal-like” por su expresión génica similar a la célula basal de los conductos mamarios, se definen como tumores triple negativo, es decir, negativos para receptores hormonales y Her2. (Roffo). Representan el 15% de todos los carcinomas invasores de la mama. En 2011, Lehmann y cols. analizaron el perfil de expresión génica y describieron seis diferentes subtipos dentro del cáncer de mama Triple Negativo. Sobre lo anteriormente mencionado debe entenderse al cáncer de mama Triple Negativo

como una enfermedad heterogénea, que hace evidente la necesidad de estratificar a este tipo de tumor en subtipos e identificar marcadores o blancos que puedan permitir un tratamiento dirigido.³²

1) Basal like 1: El basal like 1 expresa genes relacionados con la reparación celular, con índices de proliferación (Ki67) muy altos, mayor al 70%, y con buenas respuestas a los taxanos, cisplatinos y los inhibidores mTor.

2) Basal-like 2: Expresan genes relacionados con factores de crecimiento (EGFR y IGF1R), alto Ki67, p63 y CD10; responden a los taxanos y a los inhibidores de EGFR (lapatinib).

3) Inmunomodulador: Expresa genes relacionados con la respuesta inmune; son los carcinomas medulares y responden a los inhibidores de agentes reparadores de la poly ADP- ribosa polimerasa (PARP), el olaparib y veliparib.

4) Mesenquimático: Expresa genes relacionados con la motilidad y diferenciación celular. Son los carcinomas metaplásicos y responden a los inhibidores de la mTor (basatinib).

5) Mesenquimático stem-like.

6) Luminal receptor androgénico: (LAR) que expresan receptores relacionados con receptores de andrógenos y CK luminales y basales. Son los carcinomas apocrinos y responden a antagonistas de andrógenos como la bicalutamida.³²

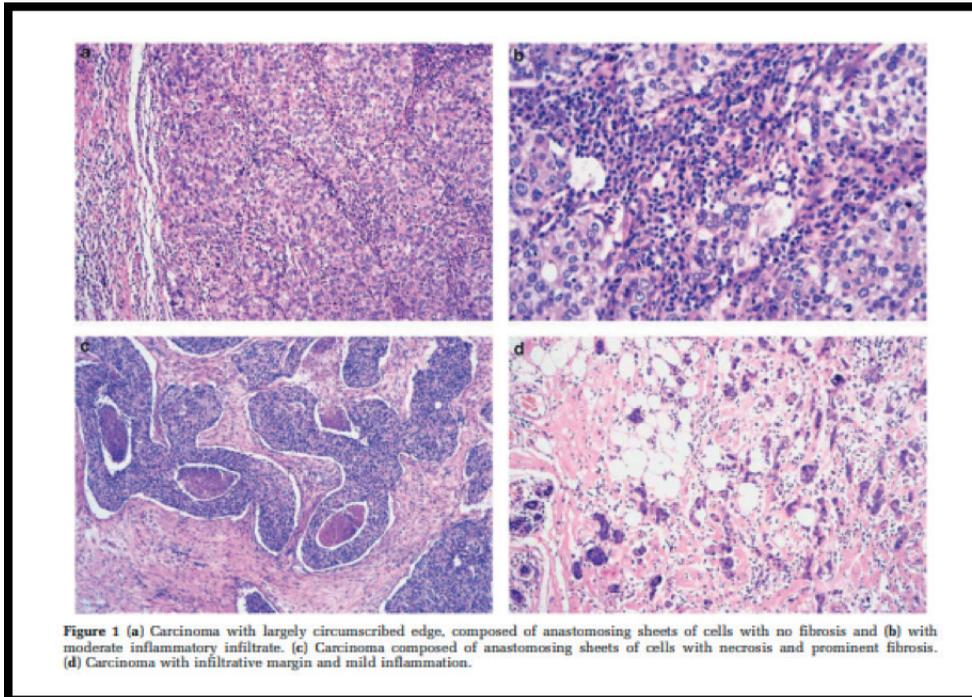
Aunque la mayoría (alrededor del 80%) de los casos de cáncer de mama triple negativo se clasifica como el subtipo basal, estos términos no son sinónimo, ya que sólo el 46% de los tumores de tipo basal son triples negativo.³³

Se presentan en mujeres premenopausicas, etnia afroamericana y descendencia hispana. Otros factores de riesgo son pacientes obesas, con menarca precoz y muchas de ellas se asocian a la mutación del BRCA1 y BRCA2.^{34,35} Algunos estudios sugieren que su presentación suele ser clínica más que mamográfica debido a su rápido crecimiento. Suelen aparecer en el intervalo entre mamografías, lo que le vale el nombre de “cáncer del intervalo” Tienen un mal pronóstico, ya que en general se presentan en estadios más avanzados con los subtipos luminal o her2/neu y presentan mayor compromiso visceral y del sistema nervioso central, esto se debe a su gran capacidad de diseminación por vía hematogénica (metástasis pulmonares y cerebrales). Entre el primer y tercer año de diagnóstico suele haber más riesgo de recurrencia y mayor mortalidad en los primeros cinco años después del tratamiento.³⁶

Si bien histológicamente la gran mayoría de los casos está representado por el carcinoma ductal infiltrante o de tipo no usual, hay un porcentaje de otros subtipos histológicos relativamente raros como el carcinoma metaplásico, carcinoma medular, carcinoma apocrino, adenoide quístico. Los subtipos histológicos tienen distintas características clínico - patológicas y por lo tanto de supervivencia a largo plazo, lo que nos evidencia que se puede haber distintas entidades biológicas dentro de los triples negativos.³⁷ Otras características histológicas relevantes son la presencia de un alto índice mitótico, con escasa formación de tubulos y marcado pleomorfismo nuclear, es decir un alto grado histológico, un patrón en la cromatina nuclear gruesa o vesicular con nucléolo prominentes, un subgrupo presenta una alta a moderada cantidad de infiltrado linfocitario peritumoral (TILs) la cual ha demostrado tener mejor pronóstico, grandes zonas de necrosis geográfica y escaso estroma interpuesto. Ocasionalmente, estos tumores también contienen áreas de células fusiformes y escamosas metaplasias.³⁸

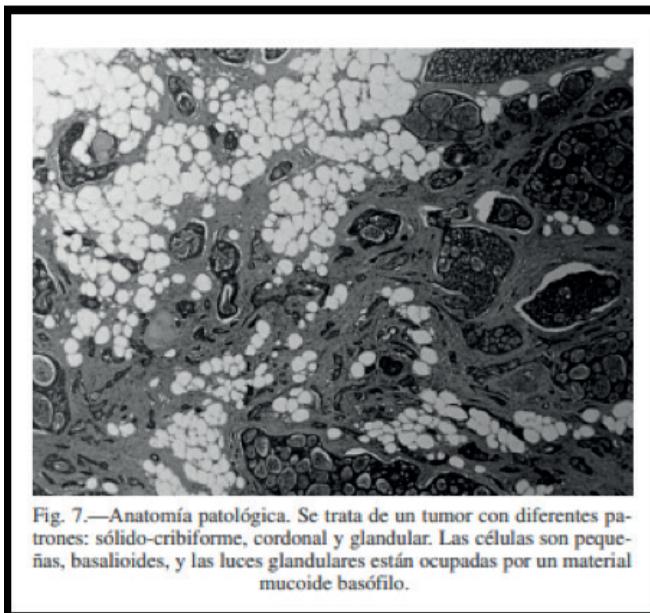
En cuanto a los distintos subtipos histológicos dentro de los triples negativos: el carcinoma metaplásico es poco frecuente se caracteriza por presentar tumores de mayor tamaño en relación a los triple negativos de tipo no especial con un mayor grado histológico y alta expresión de ki-67, el 50% desarrollaron metástasis locales o distantes dentro de los 5 años posteriores a la cirugía.³⁹ Lien y col. encontraron que los marcadores genéticos relacionados con la transición epitelial-mesenquimatosa estaban regulados positivamente de manera diferencial en el carcinoma metaplásico en comparación con el carcinoma ductal invasivo.⁴⁰ Hennessy et al. también encontraron que los marcadores relacionados con células madre estaban enriquecidos en el carcinoma metaplásico, lo que hace que el carcinoma metaplásico tenga más probabilidades de comportarse de manera agresiva que el carcinoma ductal infiltrante. Esto puede explicar las características específicas de la enfermedad y el mal pronóstico del carcinoma metaplásico.⁴¹

El carcinoma medular, tiene un mejor pronóstico con respecto a los otros subtipos. Esto puede estar asociado a los perfiles de expresión génica, hay diferentes estudios que muestran una base biológica para su buena evolución, como por ejemplo: Vincent-Salomon y col. Mostraron que la citoqueratina 5/6 se expresaba con mayor frecuencia en el carcinoma medular y Bertucci y col. Informaron que su buen pronóstico se debía a la expresión de factores inhibidores de la metástasis y disminución de la expresión de factores promotores de metástasis. Además histológicamente el subtipo medular presenta una gran respuesta inflamatoria, ausencia de fibrosis, presencia de lámi-



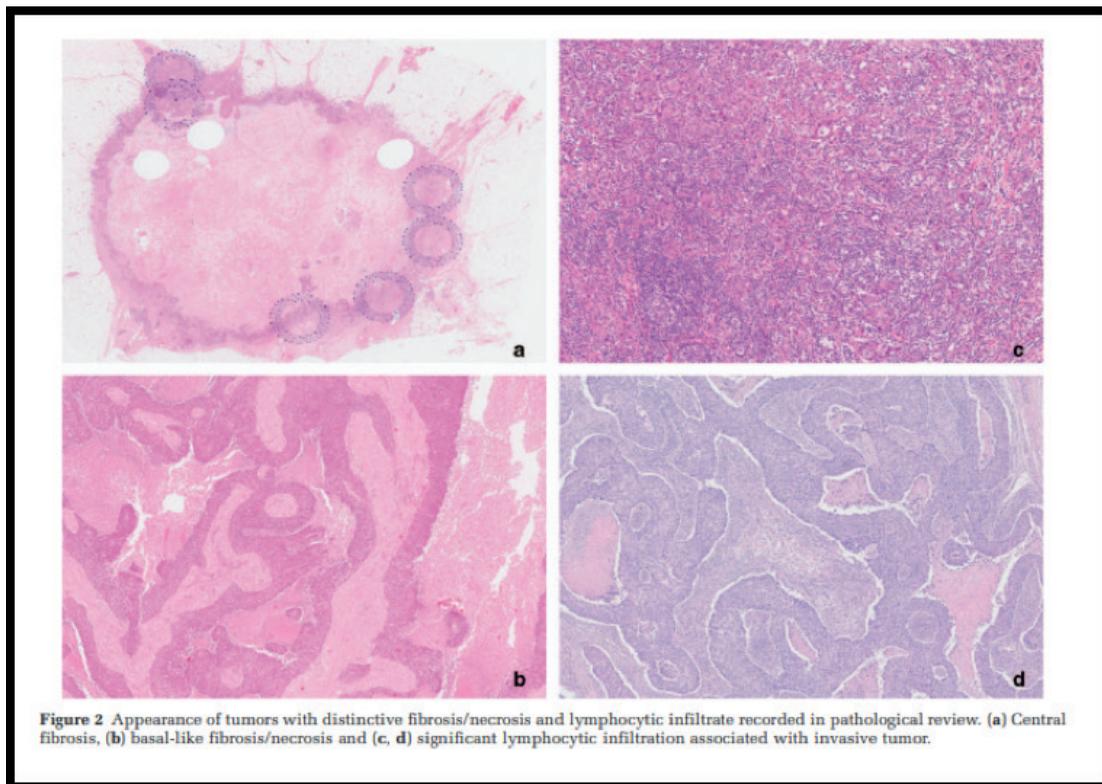
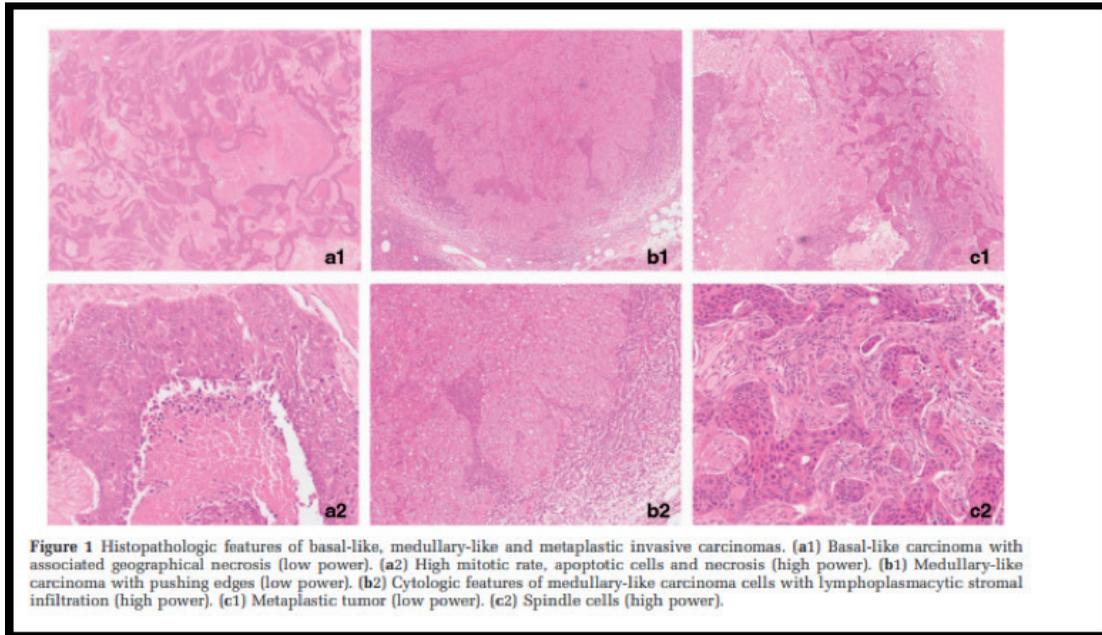
nas anastomosadas, no se observa formación de glándulas, ni margen infiltrativo. La inflamación prominente y las láminas anastomosadas en al menos el 30% del tumor se asociaron con un mejor pronóstico.⁴²

En cuanto a la variante apocrina se vio que se presentaba en edades más avanzadas en comparación con las otros subtipos, además eran bien a moderadamente diferenciados por lo que sugiere pueden ser menos agresivos.⁴⁰



Por último, el subtipo adenoide quístico, suele aparecer en mujeres postmenopausicas, como una masa palpable de lento crecimiento. Este tumor comparte características anatomopatológicas con los tumores adenoide quísticos ubicados en otras regiones del cuerpo. Hay distintos patrones de crecimiento: glandular, tubular y sólido o basaloide. Histológicamente está conformado por células de estirpe mioepitelial y del epitelio glandular ductal modificadas de pequeño diámetro con núcleos compactos e hiper cromáticos y escaso citoplasma, entre las células hay un material hialino. Esta variante suele tener un buen pronóstico, aunque las tasas de supervivencia no fueron significativamente distintas en comparación con el carcinoma ductal infiltrante.^{43,44}

Es importante aclarar que no todos los cánceres Basal like son triples negativos, ni todos los triples negativos son basal like (carcinoma adenoide quístico, lobullillar pleomórfico, apocrino, etc), por eso siempre hay que correlacionar con los hallazgos morfológicos histopatológicos y no solamente apoyarse en el fenotipo.⁴⁶



Subtypes of Invasive Ductal Carcinoma				
Feature	ER(+)/HER2(-) (Luminal A)	ER(+)/HER2(+/-) (Luminal B)	ER(-)/HER2(+) (HER2 Enriched)	ER(-)/HER2(-) (Basal)
% of breast cancers	55%	15%	15-20%	10-15%
Grade	Grade I or II	Grade II or III	Grade II or III	Usually grade III
Special histologic types in this group	Tubular, cribriform, papillary, mucinous, grades I and II lobular	Grade III lobular, many micropapillary, apocrine (~50%)	Apocrine (~50%)	Carcinomas with medullary features, adenosquamous*, secretory*, adenoid cystic*, spindle cell, metaplastic
Estrogen receptor	Positive: High	Positive: May be low	Negative	Negative
Progesterone receptor	Usually positive	May be low or negative	Negative	Negative
HER2	Negative	~50% positive	Positive	Negative
Proliferation	Low	High	High	High
Basal cytokeratins or EGFR	Absent or low	Absent or low	May be present	40-85%
Luminal cytokeratins (CK7, 8/18, 19)	~100%	~100%	High	~85%
Extensive associated DCIS	~15%	~25%	~30%	~10%
Lymph node metastases	~45%	~50%	~60%	~45%
Lymph-vascular invasion	~40%	~50-60%	~50%	~40%
> 4 positive nodes	~10%	~20%	~30%	~15%
Common genomic changes	Low level of instability, deletion 16q and gain 1q (80%), <i>PIK3CA</i> mutations (~35%), <i>TP53</i> mutations rare	Complex genomic changes, genetic instability, deletion 16q and gain 1q (50%), may have <i>TP53</i> mutations	Amplification of <i>HER2</i> and surrounding genes, may have <i>TP53</i> mutations	Highly unstable, loss of function of DNA repair genes, majority have <i>TP53</i> mutations
Complete response to chemotherapy	< 10%	HER2(-) ~ 10%, HER2 positive ~ 15%	> 30%	~ 30%
Peak age	70	70	60	50
Time to recurrence	May be > 10 years	Short, < 10 years	Short, < 10 years	Short, < 5 years
Survival with metastases	Often years	Variable	Variable	Usually very short
Prognosis	Favorable	Less favorable (improved with HER2-targeted therapy in positive cancers)	Unfavorable (but improved with HER2-targeted therapy)	Unfavorable (but subset will have good response to chemotherapy)
Systemic therapy	Majority benefit from hormonal treatment; benefit from chemotherapy less clear	May benefit from both hormonal therapy and chemotherapy	Benefit from chemotherapy and HER2-targeted therapy	Subset benefits from chemotherapy
Metastatic sites	Bone (70%), liver or lung (25%), brain (< 10%); survival with metastases possible	Bone (79%), liver or lung (30%), brain (10-15%)	Bone (60%), liver or lung (45%), brain (30%); long survival with metastases uncommon	Bone (40%), liver or lung (35%), brain (25%); long survival with metastases uncommon
Common patient characteristics	Older age, screen-detected cancers, associated with hormone replacement therapy	Younger age, <i>BRCA2</i> carriers, <i>TP53</i> carriers ([if HER2(+)])	Relatively more common in young women and Asian women	Relatively more common in young women, more common in African American and Hispanic women, <i>BRCA1</i> carriers

*These basal-type carcinomas have a favorable prognosis, unlike the other members of this group.

III. CONCLUSIÓN

Podemos concluir que, a pesar de los avances en las diferentes técnicas de biología molecular, la inmunohistoquímica es un reflejo considerable y aplicable para nuestro medio, especialmente en el estudio del cáncer de mama. El informe de anatomía patológica en conjunto con la inmunohistoquímica nos permite clasificar al cáncer de mama en subtipos moleculares, y en consecuencia ayudar a los oncólogos y mastólogos en la elección de un tratamiento personalizado para cada paciente. No debemos olvidar, como patólogos la importancia en la correlación entre la histológica y la biología molecular, esto requiere de un entrenamiento, estudio y práctica de la inmunohistoquímica además de un correcto procesamiento de la muestra.

REFERENCIAS

1. Globocan, 2018, Freddie Bray, BSc, MSc, PhD1 ; Jacques Ferlay, ME2 ; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD3 ; Rebecca L. Siegel, MPH4 ; Lindsey A. Torre, MSPH5 ; Ahmedin Jemal, PhD, DVM6, CA CANCER J CLIN 2018;0:29–31 ◀
2. Instituto Nacional del Cancer. Ministerio de Salud de la Nacion. Estadísticas- Incidencia y Mortalidad. ◀
3. Francisco E. Gago. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama. Revista Argentina de Mastología, 2013. Volumen 36, N° 115 ◀
4. Charles M. Perou, Therese Sùrlie, Michael B. Eisen et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 August 17; 406. ◀
5. Alfredo Hidalgo-Miranda, Gerardo Jiménez-Sánchez. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. Salud Publica Mexico. 2009;51 supl 2:S197-S207. ◀
6. Diego L Jorge Buys, César O Lara Torres, Carlos Ortiz Hidalgo. Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular . Patología Revista latinoamericana. Volumen 45, núm. 3, 2007 ◀
7. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. World J Clin Oncol 2014; 5(3): 382-392. ◀◀◀
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. 5th ed.; vol. 2 pag: 83-84 ◀◀◀
9. E.García Toro MD. HACIA UNA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de Burgos. España. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;1:72-76. ◀
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206–2223. ◀
11. Pautas en oncología: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cancer. Instituto de Oncología Angel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires. 2018. ◀
12. Maria Dolors Sabadell Mercadal, Maxim Izquierdo Sanz, Miguel Prats de Puig, Alfonso Modolell Roig. Factores pronosticos y predictivos en cancer de mama. Una vision evolutiva de la morfologia a la genetica. Fundacion Española de Senologia y Patologia Mamaria.2017 ◀◀◀◀
13. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-McGregor 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: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366.. Epub 2020 Jan 13. ◀
14. Hammond M.E.H., Hayes D.F., Wolff A.C., Mangu P.B., Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J. Oncol. Pract. 2010;6:195–197. ◀
15. Ross, D.S., Zehir, A., Brogi, E. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptor in breast cancer with ESR1 mutations detected by hybrid capture-based next-generation sequencing. Mod Pathol 32, 81–87 (2019). ◀◀
16. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov 16;103(22):1656-64. Epub 2011. ◀
17. Mariana Panal Cusati, Maria Herrera de la Muela, David Hardisson Hernaez, Milagros Choqueneira Dionisio, Ana Roman Guindo, Francisco Javier de Santiago Garcia. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Journal of Breast Science. Diciembre 2014. Vol. 27. Num 4. pag. 163-169 ◀
18. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano Consenso nacional inter-sociedades Mayo de 2016 ◀

19. Torsten O Nielsen, Samuel C. Y Leung, David L Rimm, Andrew Dodson, Balazs Acs, Sunil Badve, Carten Denkert et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2021) 113 (7) ◀
20. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. Epub 2018 May;23(5):556-565. ◀◀
21. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223. ◀
22. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. ◀
23. Ornella Sturla, Celeste Frascaroli, Natalia Santiso, María Luján Crosbie, Anabela Ursino, Alicia Amato, Mirta Calissano. Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del Ki67. *Revista Argentina de Mastología*, 2018, volumen 36 ,Nº 133 ◀
24. Makki, Jaafar. "Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance." *Clinical medicine insights*. *Pathology* vol. 8 23-31. 21 Dec. 2015. ◀◀
25. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al.. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014 Jun 20;16(3) ◀
26. Felipe Ades, Dimitrios Zardavas, Ivana Bozovic-Spasojevic, Lina Pugliano, Debora Fumagalli, Evandro de Azambuja, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 25 (2014) 2794-2803. ◀
27. Britta Weigelta , Felipe C. Geyerb , Jorge S. Reis-Filho, Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? a Cancer Research UK, London Research Institute. (2010) 192-208 ◀◀◀
28. Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2020 Aug;15(4):327-336. ◀
29. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez. Carcinoma micropapilar invasor, una variante agresiva de carcinoma de glándula mamaria. Revisión a propósito de 12 casos. *Revista latinoamericana de patología*. *Patología* 2008;46(3):215-21 ◀
30. David G. Hicks and Susan C. Lester. *Diagnostic Pathology : Breast*. Elsevier. Second edition, 2016. ◀
31. Z Varga, J Zhao, C O" hlschlegel, B Odermatt & P U Heitz Preferential .HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer. Department of Pathology and Institute of Clinical Pathology, University Hospital Zurich, Zurich, and Institute of Pathology, Cantonal Hospital St Gallen, St Gallen, Switzerland. ◀
32. María S. Orban Frontini, Ana L. Ulloa Bevacqua, Claudia P. Arias et al. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. *Revista Argentina de Mastología*, 2017, volumen 3, Nº 130. ◀
33. Matthew N. Mills, George Q. Yang, Daniel E. Oliver a , Casey L. Liveringhouse, Kamran A. Ahmed, Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *European Journal of Cancer*, July 2018, volumen 98 Pages 48-58. ◀
34. Dr. Luciano F. Cassab. Triple negativos en cancer de mama: un perfil diferente. *Revista Argentina de Mastología* 2015; 34(122): 4-6 ◀
35. Fresia Pareja , Felipe C Geyer , Caterina Marchiò, Kathleen A Burke, Britta Weigelt and Jorge S Reis-Filho. Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *Nature. NPJ Breast cancer*. 16 November 2016. 16036 ◀
36. Patrycja Gazinska, Anita Grigoriadis, John P Brown, Rosemary R Millis, Anca Mera, Cheryl E Gillett et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol*. 2013 Jul; 26: 955-66 ◀
37. Hubalek M., Czech T., Muller H., Biological subtypes of triple-negative Breast cancer., *Breast Care*. 2017; 12: 8-14 ◀
38. Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett CE, Holmberg LH, Tutt AN, Pinder SE. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol*. 2013 Jul;26(7):955-66. ◀

39. Hong-Ye Liao¹, Wen-Wen Zhang², Jia-Yuan Sun², Feng-Yan Li², Zhen-Yu He^{2*}, San-Gang Wu³. The Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Different Histological Subtypes in Triple-negative Breast Cancer. *Journal of cancer*, 2018, 9(2), 296–303. ◀
40. Lien HC, Hsiao YH, Lin YS, et al. Molecular signatures of metaplastic carcinoma of the breast by large-scale transcriptional profiling: identification of genes potentially related to epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene*. 2007;26(57):7859-71 ◀
41. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009;69(10):4116-24. ◀
42. Felicia Marginean, Emad A Rakha, Bernard C Ho, Ian O Ellis, Andrew HS. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast. Department of Histopathology, Nottingham University Hospitals, Nottingham, UK. *Modern Pathology* (2010) 23. ◀
43. de Luis E, Apesteguía L, Noguera JJ, Pina L, Martínez-Rogueira F, Miguel C, Sáenz J. Carcinoma adenoide quístico de mama. *Revista Radiología. Universidad de Navarra*. 2006 Jul-Aug;48(4):235-40. ◀
44. Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol*. 2013 Jul;26(7):955-66. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muy prolijo su análisis, felicitaciones. Me permito hacer un comentario, un aporte y de paso respondo al Dr. París que preguntaba acerca del estudio del HER-2, que él dice que parece que es tan frecuente. En realidad es lo que nos parecía a nosotros y nuestros números no dio tanto. En el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Bs. As. hicimos la experiencia sobre el patrón de recurrencia local según el perfil de inmunohistoquímica. No analizamos otros factores, como usted analizó, el margen, la edad, si no lo que pasaba con el perfil de inmunohistoquímica. Usted lo mostró en la bibliografía. Tuvimos una tasa de 9.5% de recaídas, similar a lo que presentaron ustedes. En cuanto a la sobreexpresión del HER-2, que me adelanto, lo hacemos en forma investigacional, no en forma asistencial, desde ya que no, porque tenemos el recurso. Pensábamos que era más, porque siempre se ve que se sobreexpresa el HER-2 en el in situ. En nuestra casuística un tercio lo sobreexpresó, pero dos tercios no. Pero sí fue interesante y significativo ver que era mayor la incidencia de recaídas en los que sobreexpresaban el HER-2. Recaían 4 veces más los que expresaron el HER-2. Esta sobreexpresión del HER-2 a su vez estaba asociada a mayor porcentaje de casos con receptores estrogénicos negativos o con Ki67 elevada. Otros factores también, aunque no tan estadísticamente significativos, pero también de riesgo de mal pronóstico en cuanto a la posibilidad de recaída. Así como usted bien dijo, los grados altos recayeron más que los bajos, aunque tal vez no se haya podido ver la diferencia significativa. Pero también fue interesante ver que dentro de los grados altos, recayeron más significativamente, los que sobreexpresaban el HER-2 que los que no. Así que no debería preguntarle sobre esto porque no lo han incluido en su estudio pero aunque sea su opinión al respecto sobre el HER-2.

Dra. Perazzolo: Si bien cuando hicimos la base de datos fue incluido, debido a que la mayor cantidad

de las pacientes no lo tenían informado, porque no lo organizamos de rutina, como usted bien decía, en las biopsias, es por eso que como no teníamos un n significativo, no lo incluimos directamente en el trabajo.

Dr. Billinghamurst: Todos tenemos una gran satisfacción cuando operamos un carcinoma intraductal in situ porque en general sabemos que la paciente va a andar bastante bien. No me cierra una cosita en el slide 18 de la doctora, que dice que el riesgo de recurrencia local de las pacientes con tumorectomía y radioterapia era del 12% y de la mastectomía era del 1%. Después hicieron cirugía conservadora en el 88% y en 12% mastectomía, pero sin embargo, la recurrencia local fue del 11% en la mastectomía y del 9% en la cirugía conservadora, todo en el mismo diapositivo. No me cierra que si 3 renglones arriba dijiste que la recurrencia era del 1% en la mastectomía cómo después da del 11%.

Dr. Uriburu: ¿Capaz que faltó la coma?

Dra. Perazzolo: No, lo que mencionaba en la diapositiva, que si no lo puedo volver a mostrar, es lo que reporta la bibliografía, lo que está descrito en la literatura y abajo mostramos nuestros resultados. Lo que está descrito si es del 12% para la tumorectomía con radioterapia y del 1% y nuestra tasa fue del 9.3% para la tumorectomía y del 11.7% para la mastectomía.

Dr. Billinghamurst: Qué raro que en la mastectomía le haya ido tan mal siendo que el in situ es lo más radical.

Dra. Perazzolo: Sí, en general nos da un número bastante elevado pero fueron solamente 2 pacientes. Lo que pasa que al realizar el porcentaje el número parece mucho más que el de las tumorectomías con radioterapia.

Dr. Billinghamurst: No es significativo el n para poder sacar conclusiones.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Fuleston: Muy lindo el trabajo, te felicito. Creo que ya está contestada, pero quería saber qué porcentaje de in situ bilateral habían tenido en la otra rama, creo que dijiste 3, que los excluyeron y de todos los casos en los que hicieron centinela, ya sea porque hicieron mastectomía o porque la presentación era nódulo palpable o la indicación que fueran a conservadora, que le hicieron centinela, si tuvieron en algún caso centinela positivo.

Dra. Perazzolo: No, no observamos ningún caso de centinela positivo tanto en la cirugía conservadora como en la mastectomía.

Dr. Ciocca: Antes que nada felicitaciones por el trabajo. Una pequeña pregunta, no sé si viene al caso, pero ustedes analizaron muy bien el índice o el porcentaje de recaída local con un margen mayor a 1 mm por que es la mayoría de los informes lo que tenían en el CEMIC, pero me pregunto si después hicieron un subanálisis de cuántas de esas recaídas tenían un margen mayor a los 2 mm

teniendo en cuenta que es lo que se acepta hoy en realidad. Me pregunto si tomaron en consideración ese dato, es decir, bueno tuvimos estas recaídas con márgenes mayores a 1 mm y estas otras recaídas con márgenes mayores a los 2 mm.

Dra. Perazzolo: Sí, específicamente luego del año 2017 que fue cuando más o menos se empezó a implementar los márgenes de 2 mm, a partir de ahí solo hubieron transrecurrencias de las cuales dos fueron con márgenes mayores a los 2 mm.

Dr. Ciocca: Es decir que uno podría inferir de que cuando tengo márgenes mayores es menor la posibilidad de una recaída local.

Dra. Perazzolo: Exactamente.

Dr. Ciocca: Bien, era solamente para saber qué experiencia habían tenido nada más, la felicito por su trabajo.

Dr. Uriburu: Muchas 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.