

150

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 41
Número 150
Junio 2022



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

VICEPRESIDENTE

Dr. Francisco Terrier

SECRETARIO

Dr. Carlos Martín Loza

PROSECRETARIO

Dr. Lucas Cogorno

TESORERO

Dra. Carola Allemand

PROTESORERO

Dr. Juan Isetta

DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Verónica Fabiano

VOCALES TITULARES

1° Dr. Jorge Bustos

2° Dra. María Eugenia Azar

3° Dra. Gabriela Candás

4° Dr. Claudio Levit

5° Dr. Daniel Lehrer

VOCALES SUPLENTE

1° Dr. Roberto Billinghurst

2° Dr. Eduardo Cortese

3° Dr. Gastón Berman

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Eduardo G. González

Dr. Federico A. Coló

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Roberto J. Elizalde

Dr. Roberto Castaño

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTOR

Dr. Gustavo Hauszpigiel

DIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA EDITORIAL

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Alejandra García

EDITORES ASISTENTES

Dra. María Eugenia Azar

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 Sanchoyena

Dr. Francisco von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Leonardo Mc Lean

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

Dr. Juan Luis Uriburu

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** El screening personalizado
Daniel Lehrer

SESIONES CIENTÍFICAS TRABAJOS ORIGINALES

- 18** Factores asociados al tipo de respuesta clínico-patológica del tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama luminales, her2 positivos y triples negativos.
Martín Méndez, Guillermina Améstica, José Retamozo Cáceres, Ángela Avegno, Jorge Bustos, Victoria Durand, Franco Delia, Linda Collel, Nicolás Marcaida, Oscar Duarte, Sebastián Marciano, Vanina Pagotto
- 42** Cancer de mama hereditario: variantes patogénicas en una cohorte de pacientes con cancer de mama triple negativo.
Germán Soso, Gonzalo Tabares, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, Lucía Beltrán, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, Marcelo Muñoz, Ma. Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone, María Florencia Cuadros, Lisandro Benítez Gil

- 56** Variabilidad fenotípica entre biopsia por puncion y biopsia definitiva postneoadyuvancia
Linda Collell, María Guillermina Améstica, José Retamozo Cáceres, Ángela María Avegno, Graciela Victoria Durand, Carmelo Franco Delia, Martín Méndez, Melisa Calvo, Nicolás Ezequiel Marcaida, Sergio Nicolás Zacharonok, Duarte Oscar Daniel, Sebastian Marciano, Vanina Laura Pagotto, Jorge Alberto Bustos
- 74** Lesiones mamarias de potencial maligno incierto (b3). Correlación histopatológica e imagenológica.
R. J. Delgado Belzares, M. Locatelli, A. Nicastro, S. Orban, E. M. contarino, M. Galland, M. Taverna, C. Guscelli

MONOGRAFÍA

- 91** Mastopatía diabética. XXLVII Escuela Argentina de Mastología.
Emilia Cecchetto
- 110** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

- 7** Personalized Screening
Daniel Lehrer

SESIONES CIENTÍFICAS TRABAJOS ORIGINALES

- 18** Associated factors with the type of clinical and pathological neoadjuvant response in women with luminal, her2 positive and triple negative breast cancer.
Martín Méndez, Guillermina Améstica, José Retamozo Cáceres, Ángela Avegno, Jorge Bustos, Victoria Durand, Franco Delia, Linda Collel, Nicolás Marcaida, Oscar Duarte, Sebastián Marciano, Vanina Pagotto
- 42** Hereditary breast cancer: pathogenic variants in a cohort of patients with triple negative breast cancer.
Germán Soso, Gonzalo Tabares, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, Lucía Beltrán, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, Marcelo Muñoz, María Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone, María Florencia Cuadros, Lisandro Benítez Gil

- 56** Phenotypic variability between core biopsy and definitive postneoadjuvant biopsy.
Linda Collell, María Guillermina Améstica, José Retamozo Cáceres, Ángela María Avegno, Graciela Victoria Durand, Carmelo Franco Delia, Martín Méndez, Melisa Calvo, Nicolás Ezequiel Marcaida, Sergio Nicolás Zacharonok, Duarte Oscar Daniel, Sebastian Marciano, Vanina Laura Pagotto, Jorge Alberto Bustos
- 74** Breast lesions of uncertain malignant potential (B3). Histopathological and imaging correlation.
Roxana Judith Delgado Belzares, María Celeste Locatelli, Ana Inés Nicastro, María Soledad Orban Frontini, Elizabeth Marianela Contarino, Mariana Noelia Galland, Micaela Taverna, Carla Guscelli

MONOGRAPHY

- 91** Diabetic mastopathy. XXVII Argentine School of Mastology.
Emilia Cecchetto
- 110** Publications Regulations

EDITORIAL



EL SCREENING PERSONALIZADO.

El screening mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama, como lo han demostrado los estudios randomizados y observacionales¹⁻³; y recientemente expuesto en forma excelente e irrefutable en el trabajo de Tabár que comparó casos fatales de cáncer de mama entre las mujeres que hicieron screening y las que no, al momento del diagnóstico.⁴

Dado que los estudios iniciales de screening mamográfico consideraron solamente la edad como requisito de inclusión y exclusión, cuando se establecieron los programas de screening, se basaron en la información conocida. Así las guías de Europa⁵, Australia⁶ y USPSTF⁷, recomiendan comenzar a los 50 años, con un intervalo de dos años hasta los 69 ó 74 años, la guía del American Cancer Society (ACS)⁸ sugiere comenzar el screening a los 45 años, anualmente y a partir de los 55 años bianualmente; mientras que el American College of Radiology⁹ sugiere comenzar a los 40 años, anualmente.

Pero no todas las mujeres se benefician de igual manera con el screening mamográfico. La sensibilidad de la mamografía disminuye a medida que aumenta la densidad mamográfica, siendo aproximadamente 81-93% en las mamas con predominio del tejido adiposo (BI-RADS A), 84-90% en las mamas con tejido fibroglandular disperso (BI-RADS B), 69-81% en las mamas heterogéneamente densas (BI-RADS C) y 57-71% en las extremadamente densas (BI-RADS D). Estas dos últimas categorías, C y D, son consideradas mamas densas.¹⁰

Además, la mama densa implica un factor de riesgo de tener cáncer de mama 4 veces mayor (rango 1,8 a 6 veces) respecto de la mama adiposa, y también la posibilidad de ocultamiento de las lesiones

(enmascaramiento), detectándose en ella, lesiones de mayor tamaño, con mayor porcentaje de axilas comprometidas y aumento de los carcinomas del intervalo (aquellos diagnosticados clínicamente luego de un screening negativo y antes del siguiente screening), que generalmente implican un peor pronóstico.^{11,12}

Las limitaciones de la mamografía se hicieron más evidentes a medida que surgieron publicaciones de screening suplementario.

Dado que el objetivo del tamizaje no es encontrar mayor número de carcinomas sino disminuir la mortalidad y como no se cuenta con suficiente información (número de pacientes ni años de seguimiento) para valorar disminución de la mortalidad con los métodos de screening suplementario, se utilizan indicadores conocidos de mortalidad, como son: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, carcinomas del intervalo y presencia de tumores avanzados (estadio 2 o mayor), como "marcadores subrogantes", para valorar su efectividad.^{13,14}

Tomosíntesis o Mamografía 3D

Aprobada en 2011, mostró ser una mamografía mejor, adicionando 1-2‰ carcinomas a los detectados con la mamografía digital (varía 2-7‰), sobre todo invasores.¹⁵ Además, es el único método de screening suplementario que simultáneamente mejora la sensibilidad y la especificidad, disminuyendo la recitación en aproximadamente 15%.¹⁶⁻¹⁸ Sus beneficios se observan en las mamas con tejido fibroglandular disperso y heterogéneamente densas (categorías B y C), no así en las extremadamente densas (categoría D).^{19,20} La implementación de la mamografía sintetizada (mamografía generada a partir de información contenida en los cortes de tomosíntesis) ha permitido mantener una dosis de radiación casi similar a la de la mamografía 2D.²¹ Algunos estudios muestran que podría disminuir los carcinomas del intervalo.^{22,23}

Ultrasonido

A diferencia de los otros métodos, no utiliza radiación ionizante ni necesita inyección de contraste endovenoso. Su mayor eficacia se observa en las mamas densas (categorías C y D) con aproximadamente 2-4‰ (1.9-7,7‰) carcinomas adicionales a los detectados por la mamografía.¹⁵ También detecta carcinomas adicionales después de la tomosíntesis (0.9-2,6‰),^{24,25} Aproximadamente el 90% de los carcinomas detectados son invasores que miden entre 7-14mm, con axila negativa (> 80%).^{26,27} Sin embargo, su especificidad es baja, es-

pecialmente en la prevalencia, fundamentalmente debido a la gran cantidad de lesiones benignas detectadas²⁸ y a la dispar performance de los operadores, mejorando un poco en los exámenes siguientes (incidencia). El screening con ecografía, además de detectar carcinomas pequeños, mayormente con axila negativa, disminuye los carcinomas del intervalo.²⁹

Resonancia Magnética (RM)

El método se basa en la captación de contraste (gadolinio) por parte de la mayoría de las lesiones malignas. No está limitado por la densidad mamaria y no utiliza radiación ionizante. Es el método más sensible (75-100%) y su especificidad, si bien es inferior a la de la mamografía, varía entre 83-98%, mejora en los estudios de incidencia.³⁰

Las investigaciones iniciales se realizaron en pacientes de riesgo elevado, la mayoría de ellas con mutaciones genéticas, jóvenes, con mama densa, en quienes la mamografía tenía muy baja sensibilidad. La utilización de la RM permitió reducir el tamaño de las lesiones encontradas, menor cantidad de cánceres del intervalo y una disminución del 70% en estadios II-IV.³¹ La Dra. Kuhl evaluó mujeres con elevado riesgo familiar mediante tres métodos: mamografía que detectó 5.4‰, ultrasonido que detectó 6‰, ambos sumados 7,7‰ y RM 14,9‰ carcinomas. La sensibilidad de la RM fue 93% (25/27 carcinomas, 2 carcinomas fueron detectados por microcalcificaciones en la mamografía). No hubo carcinomas del intervalo.³²

Los beneficios de mayor detección de carcinomas con la RM respecto de los otros métodos diagnósticos se evidenciaron también en las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama y las mujeres con biopsias previas con carcinoma lobulillar in situ e hiperplasias atípicas.^{33,34}

Las investigaciones se extendieron a las pacientes con riesgo promedio (< 15%) con índices de detección de carcinomas 20,3‰ en prevalencia y 8,6‰ en incidencia.³⁵ En un sub-estudio del protocolo ACRIN 6666, la RM detectó 14,7‰ carcinomas adicionales a los detectados por mamografía más ecografía.²⁷ En el estudio Dutch DENSE se invitaron a mujeres que participan habitualmente del programa de screening de Países Bajos, entre 50-70 años, con mamas extremadamente densas (BI-RADS D) a realizarse mamografía más RM vs mamografía sola, cada dos años. En la primera ronda del screening el incremento en la detección de carcinomas con la RM fue 16,5‰ y una disminución de los carcinomas del intervalo del 4,9 al 0,8‰.³⁶ En la segunda ronda de screening el incremento de detección de car-

cinomas respecto de la mamografía fue 5,8‰ y disminuyeron los falsos positivos en la RM del 79,8‰ en la primera ronda al 26,3‰ en la segunda ronda.³⁷

Con el propósito de incrementar la disponibilidad del método y disminuir costos, la Dra. Kuhl³⁸ ideó la técnica de RM abreviada que disminuye el tiempo de adquisición a menos de 10 minutos y también el de interpretación de las imágenes. Su sensibilidad y especificidad son comparables a las de los protocolos completos de RM. Estos resultados fueron confirmados en posteriores investigaciones y hoy la técnica abreviada es utilizada para screening con RM en muchos centros.³⁹ En una investigación reciente, ECOG-ACRIN 1141⁴⁰, comparó RM abreviada de prevalencia vs Tomosíntesis de incidencia, en mujeres con mama densa. La RM detectó 17/17 carcinomas invasores y 5/6 carcinomas ductales no invasores, con una sensibilidad del 96%, mientras la tomosíntesis detectó 7/17 carcinomas invasores y 2/6 carcinomas ductales no invasores con una sensibilidad del 39%. El incremento diagnóstico de la RM-abreviada respecto de la tomosíntesis fue 9,7‰. La especificidad fue menor para la RM-abreviada 87% vs 97% de la tomosíntesis, que mostró menor recitación y mejor valor predictivo positivo. A pesar de los buenos resultados de la RM solamente el 59% de las mujeres en el protocolo DENSE³⁶ aceptaron la invitación a realizar RM, similar al 58% en el protocolo ACRIN 6666.²⁷ Para la realización de RM es necesario ayuno de aproximadamente 3hs, se requiere inyección de contraste endovenoso y la paciente debe ingresar el "túnel" del resonador (claustrofobia). El contraste es el Gadolinio, que puede producir reacciones alérgicas (pocas), está contraindicado en mujeres con función renal disminuida y hay reportes de depósitos de Gadolinio en el cerebro, sin manifestaciones clínicas hasta el momento, pero que debe ser considerado al momento de exponer a mujeres sanas, sin riesgo elevado, a numerosas inyecciones de este contraste a lo largo de su vida.^{40,41}

Mamografía con inyección de contraste (MCIC)

La MCIC consiste en la inyección de contraste iodado endovenoso y la realización de las incidencias mamográficas convencionales dos minutos luego de finalizada la inyección. La técnica utilizada actualmente se denomina "doble energía" porque en cada compresión mamaria se obtienen dos imágenes: una de "baja energía" que es equivalente a la mamografía digital convencional y otra de "alta energía", que luego de un proceso de sustracción muestra solamente la captación del contraste.^{42,43}

Hay numerosos estudios que comparan la performance de MCIC, que mostró ser superior respecto de la mamografía convencional o de las imágenes de baja energía⁴⁴⁻⁴⁶ y de MCIC respecto de RM en mamas densas, en pacientes con antecedentes personales y con antecedentes familiares de cáncer de mama, con resultados similares entre ambas tecnologías.^{47,48}

La tecnología presenta algunas ventajas respecto de la RM debido a su menor costo y ser mejor aceptada por las mujeres.⁴⁹ Como desventajas: utiliza radiaciones ionizantes (su dosis es 1,2 a 1,8 veces mayor que la de la mamografía, pero dentro de los valores aceptados)⁵⁰, presenta la necesidad de inyección de contraste iodado que también puede producir reacciones alérgicas y debe evaluarse la función renal algunos pacientes.⁴³ Su disponibilidad es relativamente baja, ya que es necesario contar con mamógrafos de última generación que permitan realizar esta tecnología. Además, por el momento, solo una firma comercial cuenta con un equipo aprobado para biopsiar las lesiones por esta metodología; la mayoría deben ser biopsiadas mediante ecografía, mamografía-tomosíntesis o RM.⁴²

Determinación de Riesgo

Desde un comienzo se reconoció el mayor riesgo de padecer cáncer de mama en quienes tenían antecedentes familiares de primer grado con esta enfermedad, recomendándose comenzar a realizar mamografías 10 años antes de la edad de la detección en su familiar. Pero es recién en 2007 que la ACS⁵¹ establece categorías de riesgo y la recomendación de utilizar resonancia magnética en las mujeres de mayor riesgo. Ello obligó a utilizar modelos de riesgo de padecer cáncer de mama. Hay muchos modelos para determinar riesgo de desarrollar cáncer de mama o de tener una mutación genética.⁵² El modelo más utilizado y probablemente más completo, por ahora, para determinar riesgo de padecer cáncer de mama antes del screening es el Tyrer-Cuzick (IBIS).⁵³ La densidad mamográfica, es un factor de riesgo independiente, que inicialmente no estaba contemplado en los modelos de riesgo y fue incorporado en la Versión 8 del Tyrer-Cuzick (TC), mejorando su performance en aproximadamente un 7%. En reciente artículo, un modelo de inteligencia artificial (Deep Learning) basado en la imagen mamográfica mostró mejor discriminación para determinar riesgo que TC y los mejores resultados se consiguieron combinando los factores de riesgo tradicionales más la imagen mamográfica con AUC 0,70 vs TC 0,62 ($P < .001$).⁵⁵ Estos resultados sugieren que hay más biomarcadores, que desconocemos, en

la mamografía además de la densidad mamográfica. Es muy probable que en el futuro haya más investigaciones al respecto.

El tercer determinante de riesgo que se está utilizando son los paneles de polimorfismos de nucleótido único o de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism - SNP) que se obtienen mediante hisopado bucal. El SNP es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base. Los SNPs son un factor de riesgo independiente de los factores clínicos conocidos y de la densidad mamaria, son muy frecuentes y se utilizan en muchos de los estudios que se están realizando para estratificar el riesgo, es decir, para personalizar el screening, pudiendo ayudar a determinar mejor quienes se beneficiarían con una terapéutica preventiva, screening suplementario, por ejemplo, con RM o por el contrario screening con menor frecuencia.⁵⁶

Estratificación del riesgo – Screening personalizado

El grupo de mujeres de riesgo elevado se ha ampliado desde la primera estratificación en 2007.⁵¹ Es sin dudas el grupo más estudiado y las indicaciones de estudios que surgen de las guías del American College of Radiology (ACR)⁵⁷, American Society of Breast Surgeons (ASBrS)⁵⁸ y National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵⁹ son bastante similares. Hay algunas variantes en las edades de inicio de RM y mamografías, que incluyen a mutaciones BRCA1/260 y otras^{60,61} pero en líneas generales podemos considerar:

Pacientes portadoras de mutaciones genéticas y sus familiares de primer grado no testeadas, pacientes con antecedentes de radioterapia en tórax entre los 10 - 30 años y pacientes con riesgo >20% a lo largo de su vida, debido a antecedentes familiares, deben comenzar a realizar RM con contraste anualmente entre los 25-30 años y agregar Mamografía o Tomosíntesis anual a partir de los 30 años (quienes hayan tenido radioterapia a partir de los 25 años u 8 años luego de la radioterapia, lo que sea más tarde).

Sin duda, para pesquisar a estas mujeres que tienen riesgo elevado, es necesario que todas las mujeres realicen determinación de riesgo antes de los 30 años.⁵⁷ Esta es una tarea que debemos mejorar. A pesar de que este grupo comprende solamente el 5-10% de todas las mujeres, muchas de ellas son sub-estudiadas.⁶²

Actualmente, las pacientes con diagnóstico de neoplasia lobulillar (hiperplasia lobulillar atípica – carcinoma lobulillar in situ) o hiperplasia ductal atípica tienen indicación de ser evaluadas anualmente

con mamografía (considerar tomosíntesis) más RM^{57,59}, al igual que las mujeres con antecedente personal de cáncer de mama: diagnosticado a los 50 años o antes y aquellas que tienen mama densa.^{57,58}

En el mes de Marzo de este año la Sociedad de Imagenología Mamaria de Europa (EUSOBI) publicó las siguientes recomendaciones⁶³: 1- todas las mujeres deben ser informadas de su densidad mamaria mamográfica y 2- a las mujeres entre 50-70 años con mamas extremadamente densas se les ofrezca la posibilidad de realizar RM cada 2-4 años, basados en la evidencia del estudio DENSE.

La identificación del grupo de pacientes con riesgo elevado fue el primer paso. A partir de las mejorías en la determinación de riesgo, con la incorporación de la densidad mamaria y SNPs⁶⁴, probablemente en un futuro incorpore la información contenida en la mamografía⁵⁵ y otros métodos por imágenes (Radiomics)⁶⁵ y genéticos como el DNA circulante. Entonces, ¿es posible realizar screening personalizado? ¿Podremos certeramente establecer un grupo de mujeres que requiera screening menos frecuente o no hacer screening?

Algunos estudios prospectivos están orientados a evaluar la factibilidad y aceptación por parte de la población general de determinaciones de riesgo personalizadas como el PRISMA (Países Bajos), KARMA (Suecia), que incluye marcadores circulantes en la sangre y PROCAS 1 y 2 (Reino Unido).⁶⁶

El screening personalizado ha sido evaluado mediante modelos de simulación matemática que, si bien son auspiciosos respecto de su implementación, no permiten formular recomendaciones.^{66,67} Hay tres estudios randomizados en curso, que evalúan diferentes estrategias de screening basados en el riesgo como el WISDOM (EE. UU)⁶⁸, MyPeBS (Europa).⁶⁹ En ambos se utiliza determinación de riesgo a 5 años incluyendo densidad mamaria más SNPs, se evalúan 4 categorías de riesgo. El grupo estudio de menor riesgo comienza las mamografías a los 50 años en el WISDOM y realiza mamografía cada 4 años en MyPeBS.⁶⁷

El Tailored Screening for Breast Cancer in Premenopausal Women -TSBT (Italia)⁷⁰ está dirigido a evaluar el intervalo de la mamografía en mujeres de 44-45 años. Anual en mamas densas y bianual en mamas no densas en el grupo estudio hasta los 50 años y bianual a partir de los 50 años. El protocolo TMIST⁷¹ estudia en forma anual a las mujeres premenopáusicas o con mama densa o antecedentes familiares de primer grado o genéticos de cáncer de mama o con tratamiento hormonal y en forma bianual aquellas postmenopáusicas con mama no densa, sin antecedentes familiares de cáncer de mama

y sin tratamiento hormonal. A partir de los 70 años solo realizan examen anual quienes tienen mama densa o reciben hormonas.

Es probable que, en un futuro no muy lejano, las recomendaciones de estudios se modifiquen en base a estos estudios y refinamientos en la determinación de riesgo. Sin embargo, se deberán evaluar también las preferencias de las mujeres, la disponibilidad de equipamiento en cada lugar, así como factores éticos y legales antes de su implementación.

REFERENCIAS

1. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan -Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 ◀
2. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260:658-663. ◀
3. IARC. Breast cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev.* 15:1-469. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>. ◀
4. Tabar L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer.* 2019;125. ◀
5. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, Dean PB, de Koning HJ, Dillner L, Herrero R, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Minozzi S, Paci E, Regula J, Törnberg S, Segnan N. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol* 2015;39: S139-S152. ◀
6. <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/breastscreen-australia-program> (acceso 19/3/22). ◀
- 7.- Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279-96. ◀
8. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R; American Cancer Society. Breast

- cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599–1614. ◀
9. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, Kopans DB, Eby PR, Sickles EA. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1137-43 ◀
10. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162:673 -681. ◀
11. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combine deffects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138(3):168–175. ◀
- 12.- Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1081. ◀
13. Laszlo Tabar, M.D., Gunnar Fagerberg, M.D.,t, Hsiu-Hsi Chen et al. Efficacy of Breast Cancer Screening by Age New Results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995; 75:2507-17. ◀
14. Duffy SW, Tabar L, Yen AM, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer* 2020; 126:1271 -1279 ◀
15. <https://densebreast-info.org/screening-technologies/cancer-detection-by-screening-method/> (acceso 24/3/22). ◀
16. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499 -2507. ◀
17. Citato S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast -cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583-589. ◀
18. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology* 2013;267:47-56. ◀
19. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense and Nondense Breasts. *JAMA* 2016;315:1784-1786. ◀
20. Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, et al. Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density. *JAMA* 2020; 3:e2011792. ◀
21. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two -view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full -field digital mammographic images. *Radiology* 2014;271:655-663. ◀
22. Kristin Johnson, MD • Kristina Lång, MD, PhD • Debra M. Ikeda, MD et al. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 2021;299:559–567. ◀
23. Houssamia N, Hofvind S, Soerensen A, et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021;34:100804. ◀
24. Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography -negative dense breasts (ASTOUND -2). *Eur J Cancer* 2018;104:39-46. ◀
25. Chough DM, Berg WA, Bandos AI, et al. A prospective study of Automated Breast Ultrasound (ABUS) Screening of Women with Dense Breasts in a Digital Breast Tomosynthesis -Based Practice. *J Breast Imaging* 2020;2:125-133. ◀
26. Berg WA, Vourtsis A. Screening breast ultrasound using hand -held or automated technique in women with dense breasts. *J Breast Imaging*. 2019;1:283-296. ◀
27. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307:1394-1404. ◀◀◀
28. Barr RG, Zhang Z, Cormack JB, Mendelson EB, Berg WA. Probably Benign Lesions at Screening Breast US in a Population with Elevated Risk: Prevalence and Rate of Malignancy in the ACRIN 6666 Trial. *Radiology* 2013;269:701-712. ◀
29. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic

Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:341-348. ◀

30. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019;00:1-18. ◀

31. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29:1664-1669. ◀

32. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476. ◀

33. Sippo D, Burk K, Mercaldo S, et al. Performance of Screening Breast MRI across Women with Different Elevated Breast Cancer Risk Indications. *Radiology* 2019;292:51-59. ◀

34. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. ◀

35. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, et al. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2017;283:361-370. ◀

36. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med* 2019;381:2091-2102. ◀◀

37. Veenhuizen S, de Lange S, Bakker M, Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology* 2021;00:1-9. ◀

38. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-Intensity Projection -A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *J Clin Oncol* 2014;32:2304-2310. ◀

39. Baxter GC, Selamoglu A, Mackay JW, et al. A meta-analysis comparing the diagnostic performance of abbreviated MRI and a full diagnostic protocol in breast cancer. *Clin Radiol* 2021 Feb;76(2):154.e23e32. ◀

40. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270(3):834e41. ◀

41. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270(3):834e41. ◀

42. Jochelson M, Lobbes M. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology* 2021;299:36-48. ◀◀

43. Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging* 2019;10(1):76. ◀◀

44. Cheung YC, Lin YC, Wan YL, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol* 2014;24(10):2394-2403. ◀

45. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:W267-W274. ◀

46. Sung JS, Lebron L, Keating D, et al. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2019;293:81-8. ◀

47. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. *Eur J Radiol* 2017;97:37-43. ◀

48. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer* 2020;11:1423-1432. ◀

49. Phillips J, Miller MM, Mehta TS, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imag* 2017;42:193e7. ◀

50. Jeukens C, Lalji UC, Meijer E, et al. Radiation exposure of contrast enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol* 014;49(10):659e65. ◀

51. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89. ◀◀

52. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007; 95:213. ◀
- 53- Tyrer J, Duffy SW and Cuzick J A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30. ◀
54. Brentnall, A, Cohn, W, Knaus E et al. A Case-Control Study to Add Volumetric or Clinical Mammographic Density into the Tyrer-Cuzick Breast Cancer Risk Model. *Journal of Breast Imaging*, 2019;1:99–106.
55. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;292:60–66. ◀ ◀
56. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5): djv036. ◀
57. Monticciolo D, Newell M, Moy L et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. ◀ ◀
58. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Position-Statement-on-Screening-Mammography.pdf>. Ingresado 30/3/22. ◀ ◀
59. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. acceso 30/3/22. ◀ ◀
60. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. acceso 30/3/22. ◀
61. Lowry, K, H. Geuzinge A, Stout N, et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncol.* 2022 Feb 17;e216204. ◀
62. Cyr, A. Sharma, R. Forewarned Is Forearmed: Can Better Patient Counseling Increase MRI Utilization in High-Risk Women? *Ann Surg Oncol* 2020;27:3567–3569 ◀
63. Mann R, Athanasiou A, Baltzer P, Camps-Herrero J, et al. On behalf of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol* (2022) publicado online 8/3/22. ◀
64. Cuzick J, Brentnall A, Dowsett M. SNPs for breast cancer risk assessment. *Oncotarget*, 2017;8:99211-99212. ◀
65. Gillies R, Schabath M. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:2556–67. ◀
66. Kieran Clift A, Dodwell D, Lord S, et al. The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer* (2022) 126:533–550. ◀
67. Román M, Sala M, Domingo L. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLOS ONE* 2019; journal.pone.0226352. ◀
68. <https://www.thewisdomstudy.org/learn-more/#s-study-overview> acceso 30/3/22. ◀
69. <https://www.mypebs.eu/es/> acceso 30/3/22. ◀
70. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619123>. Acceso 30/3/22. ◀
71. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/tmist>. Acceso 11/4/22. ◀

SESIÓN CIENTÍFICA

Martín Méndez¹, Guillermina Améstica², José Retamozo Cáceres³, Ángela Avegno⁴, Jorge Bustos⁵, Victoria Durand⁶, Franco Delia⁷, Linda Colle⁸, Nicolás Marcaida⁹, Oscar Duarte¹⁰, Sebastián Marciano¹¹, Vanina Pagotto¹¹

Factores asociados al tipo de respuesta clínico-patológica del tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama luminales, HER2 positivos y triples negativos.

1. Especialista en Tocoginecología, Oncología Clínica y Ginecología Oncológica. Ginecólogo Oncólogo acreditado por la Asoc. Arg. de Ginecología Oncológica. Ex Fellow de Ginecología Oncológica del Htal. Oncológico Marie Curie. División Ginecología del Htal. General de Agudos Donación F. Santojanni.

2. Especialista en Tocoginecología. Mastóloga Acreditada por la Soc. Arg. de Mastología. Jefe de Div. Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

3. Especialista en Tocoginecología. Mastólogo Acreditado por la Soc. Arg. de Mastología. Director de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Coord. Docente del Curso Bienal Metropolitano de Acreditación en Mastología. Jefe de Unidad Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

4. Médica Especialista en Tocoginecología y Mastología. Médica de la División Ginecología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni.

5. Médico Especialista en Ginecología y Mastología. Codirector de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Ex Jefe de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

6. Especialista en Cirugía Gral. y Ginecología. Miembro Adherente de la Soc. Arg. de Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

7. Especialista en Tocoginecología y Ultrasonografía a cargo de Intervencionismo Mamario de la Unidad de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Médico de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

8. Especialista en Tocoginecología. Residente post básica de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

9. Médico Especialista en Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos Santojanni.

10. Especialista en Oncología Clínica. Ex jefe del Servicio de Oncología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

11. Médico del Departamento de Investigación del Htal. Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico: drmendez.oncogineco@gmail.com

RESUMEN

Introducción

La neoadyuvancia en el cáncer de mama se ha transformado en uno de los pilares más importantes en el tratamiento de esta patología. La identificación de los factores predictivos nos permite diseñar un tratamiento más dirigido y específico.

Material y método

Se realizó un estudio analítico, de cohorte retrospectivo, de pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital D.F Santojanni. Se incluyeron mujeres con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, estadio I-II-III (AJCC 8° Edición), que recibieron tratamiento completo de quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclinas y/o taxanos +/- terapia anti HER. La comparación de las características de las pacientes se realizó utilizando el test de chi cuadrado para tendencias o Kruskal-Wallis, según la naturaleza de las variables explicativas.

Resultados

Luego de aplicar los criterios de selección se incluyeron 64 pacientes, de las cuales el 20%¹³ tuvo respuesta completa, el 51%³³ respuesta parcial y el 29%¹⁸ respuesta estable o progresión. La mediana de edad al diagnóstico fue 50 (IQR 44-60) años. El 5%³ de los casos tenía antecedentes personales oncológicos (cáncer de mama u otros), mientras que el 42%²⁷ familiares oncológicos. El 49%³¹ eran menopáusicas al momento del diagnóstico, cuya mediana de edad fue de 48 (IQR 44-50) años. Adicionalmente, el 80% (51%) tenían antecedente de lactancia, y el 37%²⁴ de tratamiento hormonal con anticonceptivos o terapia de reemplazo. En el 84%⁵⁴ el diagnóstico surgió a partir del autoexamen mamario. La mediana de tamaño tumoral al diagnóstico fue de 4 cm (IQR 2,88-5); esto determinó que la mayor parte de las pacientes se encontraban entre los estadios IIA y IIIB. Entre los datos más sobresalientes, los tumores que con mayor frecuencia tuvieron una respuesta patológica completa fueron aquellos con sobreexpresión del HER2; y junto a los tumores triples negativos conformaron el 69% de este tipo de respuesta.

Conclusiones

No encontramos una asociación entre los antecedentes de las pacientes (como la paridad, la lactancia, el tratamiento hormonal previo, el estado menopáusico y los antecedentes oncológicos), y la respuesta patológica. El tamaño tumoral no fue predictivo de respuesta. La ausencia de receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2 y el subtipo tumoral fueron identificados como los factores predictivos de respuesta patológica de mayor relevancia.

Palabras Clave

cáncer de mama - neoadyuvancia - pronóstico - predictivo - respuesta patológica

ABSTRACT

Introduction

Neoadjuvant treatment in breast cancer has become one of the most important pillars in the treatment of this disease. The identification of the predictive factors allows us to design a more targeted and specific treatment.

Material and method

An analytical, retrospective cohort study of patients with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment was carried out in the Mastology Unit of Hospital D.F Santojanni. Women with histological diagnosis of infiltrating breast carcinoma, stage I-II-III (AJCC 8th Edition), who received complete neoadjuvant chemotherapy based on anthracyclines and / or taxanes +/- anti HER therapy were included. Depending on the nature of explanatory variables, the chi-square test for trends or Kruskal-Wallis were used to compare the characteristics of the patients.

Results

After applying the selection criteria, 64 patients were included, of which 20%¹³ had a complete response, 51%³³ a partial response, and 29%¹⁸ a stable disease or progressive disease. The median age at diagnosis was 50 (IQR 44-60) years. 5%³ of the cohort had a personal history of cancer or breast cancer specifically, while 42%²⁷ had familiar oncological history. 49%³¹ were menopausal at the time of diagnosis, receiving a median age of 48 (IQR 44-50) years. Additionally, 80% (51%) had a history of breastfeeding, and 37%²⁴ of hormonal treatment with contraceptives or hormone replacement therapy. In 84%⁵⁴ the diagnosis arose from breast self-examination. The median tumor size at diagnosis was 4 cm (IQR 2.88-5). This has determined that clinical stages IIA to IIIB were the most frequent found. Among the most outstanding data, the overexpressed Her2 type tumors were found to have the highest complete pathological response (pCR) rates, and together with triple negative tumors, they represented the 69% of pCR in this cohort.

Conclusions

We did not find an association between the patients' medical history (such as parity, breastfeeding, previous hormone treatment, menopausal status, and oncological history), and pathological response. Tumor size was not predictive of response. The absence of hormonal receptors, the overexpression of HER2 and the tumor subtype were identified as the most relevant predictive factors of pathological response.

Key words

breast cancer - neoadjuvant - prognosis - predictive - pathological response

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por cáncer.¹ En la última actualización de Globocan (2018) se proyectó una incidencia de 21.558 casos nuevos de cáncer de mama en Argentina, ocupando el primer lugar dentro de las enfermedades oncológicas con el 16,7% de la totalidad.²

En el año 2000, Charles Perou estudió la diversidad biológica del cáncer de mama mediante la identificación de diversos subtipos tumorales, según sus patrones de expresión genética, usando microarrays de ADN. Esta clasificación molecular ayudó a comprender la biología tumoral del cáncer de mama y su heterogeneidad.³ Se identificaron 5 subtipos, de los cuales derivan tumores hormonodependientes (luminales A y B) y tumores con receptores hormonales negativos (subtipos HER2 positivo, basal like y normal-like). Sorlie T, en el 2001, y Prat A, en el 2010, confirmaron que cada tipo molecular tenía una evolución clínica y un pronóstico diferente, siendo los tumores luminales A de mejor pronóstico y los triples negativos de peor.⁴ De este modo, el empleo de marcadores biológicos nos permite ofrecer un tratamiento más específico.⁵

La potencial utilidad de la neoadyuvancia radica en que el cáncer de mama no es solo una enfermedad loco-regional sino también sistémica. Actualmente, a pesar de que el pronóstico no se ha modificado con esta modalidad de tratamiento, son cada vez más numerosas las indicaciones de neoadyuvancia en cáncer de mama. Esto se debe a las ventajas que ofrece, como posibilitar la reducción del tamaño tumoral, permitir que un paciente previamente inoperable sea operable, y aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras y más estéticas con el mismo resultado oncológico. Por otra parte, el control precoz de la enfermedad micrometastásica era lo que anteriormente se consideraba el mayor logro. Más allá del beneficio clínico, el tratamiento neoadyuvante representa una evaluación "in vivo" de la biología tumoral y proporciona un factor pronóstico de supervivencia en determinados subtipos tumorales. De este modo, permite otorgar una segunda oportunidad a las pacientes que no responden a la neoadyuvancia como tratamiento sistémico.⁶

Conocer cuáles serían los distintos factores pronósticos y predictivos asociados a menor respuesta permitirá replantear la conducta en determinados casos, modificando el esquema neoadyuvante empleado habitualmente.⁷

Decidimos realizar el presente estudio, cuyo objetivo principal es comparar las características basales de las pacientes y sus biopsias, según el tipo de respuesta anatomopatológica que presentan al tratamiento neoadyuvante.

OBJETIVO

Analizar 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

- Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama tipo luminal, Her2 y triple negativo, que se someten a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o terapias target anti-HER.
- Comparar las características de las pacientes con cáncer de mama según el tipo de respuesta anatomopatológica que presentan al tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico, de cohorte retrospectivo, de pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Donación Francisco Santojanni ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) entre julio de 2014 y julio 2019.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Para ser incluidas en el estudio las pacientes debían presentar un diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama tipo luminal, her2 o triple negativo, estadio I-II-III, y haber recibido un tratamiento neoadyuvante completo según esquema de quimioterapia basado en antraciclinas y/o taxanos +/- terapia anti HER.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellas pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante según lo indicado, y aquellos pacientes de sexo masculino.

Metodología de Investigación

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes, y se verificaron los criterios de selección. Seguidamente se recolectó la siguiente información de las pacientes incluidas: evaluación preoperatoria (características clínicas e imagenológicas), tipo de cirugía, resultados anatomopatológicos, protocolos de tratamiento (neoadyuvante y adyuvante), y respuestas obtenidas a la neoadyuvancia (clínica, imagenológica y patológica).

En todos los casos las biopsias fueron realizadas con punción histológica core con aguja de 14 G, bajo guía manual y ecográfica, obteniendo cinco o más muestras por lesión. En aquellos casos con sospecha de compromiso dérmico, se sumó la biopsia por punch de piel. Luego de la mamografía y la ecografía mamaria-axilar, se solicitó un centellograma óseo y una tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis a todos los casos para completar la estadificación, reservando la resonancia magnética nuclear de cerebro para los tumores triples negativos o con sobreexpresión del Her.

La elección del esquema neoadyuvante se basó en el subtipo tumoral por inmunohistoquímica (IHQ). La reevaluación clínica e imagenológica del tamaño tumoral se realizó al finalizar el tratamiento

neoadyuvante. El tratamiento quirúrgico luego de la neoadyuvancia se realizó luego de los 21 días de finalizada la quimioterapia, y el tipo de cirugía (tumorectomía o mastectomía, y biopsia de ganglio centinela o vaciamiento axilar) se decidió en función de la relación tamaño tumoral/volumen mamario, la respuesta imagenológica y la decisión de la paciente.

Descripción de las variables:

- Edad al diagnóstico.⁸
- Antecedentes personales:
 - Oncológico.
 - Cardiovascular: infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular y/o presencia de al menos un factor de riesgo asociado como diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad.
- Antecedentes familiares:
 - Cáncer de mama.
 - Otros cánceres: estómago, colon, páncreas y ovario.
- Menopausia: se inscribió sí o no; edad de ocurrencia.
- Tratamientos hormonales: empleo de anticonceptivos orales (ACO) o terapia hormonal de reemplazo (THR) por 5 años o más.
- Lactancia: antecedente de amamantamiento por un período de tiempo mayor o igual a 1 año.
- Nuligesta.
- Detección por autoexamen.
- Estadio Tumoral (E): extensión de la enfermedad utilizando el TNM (AJCC 8° edición).⁹
- Tamaño tumoral (T): diámetro máximo de la formación tumoral, evaluado en forma clínica e imagenológica, en centímetros (cm). De presentar dos tumores homolaterales se toma como referencia el de mayor tamaño. De presentar tumores contralaterales serán evaluados en forma independiente. Se define como T1, T2, T3 o T4 (a-d).
- Compromiso ganglionar (N): afectación de ganglios linfáticos axilares, mamarios internos subclaviculares y/o supraclaviculares. Determinado por clínica y estudios de imágenes. Se define como N1, N2 o N3.

- Metástasis a distancia (M): evidencia clínica e imagenológica del compromiso de órganos distantes, confirmada histológicamente en algunos casos. Se define como M0 o M1.
- Tipo histológico: carcinoma ductal invasor (CDI), lobulillar invasor (CLI) y otros.
- Grado histológico: bien diferenciado (GH1), moderadamente diferenciado (GH2) o indiferenciado (GH3).¹⁰
- Linfocitos intratumorales (TILs): presencia o ausencia de linfocitos intratumorales en la biopsia mamaria previo a la neoadyuvancia. Siendo ausentes (0%), escasos (1-10%), moderados (11-60%) o abundantes (61-100%).¹¹
- Invasión linfovascular (IVL). Presencia o ausencia de invasión vascular o linfática por células tumorales.
- Inmunohistoquímica: estos datos fueron informados por el Servicio de Anatomía Patológica del hospital Santojanni, como porcentaje de positividad en la biopsia, y cualitativamente como positivos y negativos:
 - Receptor de estrógenos (RE): considerado como valores positivos aquellos mayores o iguales al 1%.¹²
 - Receptor de progesterona (RP): considerado como valores positivos aquellos mayores o iguales al 1%.
 - Ki 67: informa del índice de proliferación celular. Considerando esta variable como mayor o menor al 20%.
 - Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (Her2): “+++” valor positivo; “0” o “+” valor negativo; y “++” dudoso. En este último caso su estado fue confirmado como positivo o negativo mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), o su equivalente CISH.¹³
- Subtipos tumorales: utilizando la nueva correlación inmunohistoquímica publicada por Prat A et al.⁵
 - Luminal A: RE positivo (> o igual a 1%), RP>20%, HER2 negativo, Ki67<20%.
 - Luminal B/HER2-: RE positivo (> o igual a 1%), RP<20%, HER2 negativo, Ki67>20%.
 - Luminal B/HER2 +: RH positivos, HER2 positivo.
 - HER 2 puro: RH negativos, HER2 positivo independientemente del valor del Ki67.
 - Triple Negativo: RH negativos, HER2 negativo independientemente del valor del Ki67.

- Respuesta clínico-patológica: completa, parcial o estable/progresión, utilizando criterios de RECIST en la evaluación de la respuesta clínica, e índice de Residual Cancer Burden en la evaluación de la respuesta patológica.
- Cirugía mamaria: conservadora (cuadrantectomía o tumorectomía) o radical (mastectomía).
- Cirugía axilar: biopsia de ganglio centinela (BGC) o vaciamiento axilar completo (VAC).

Valoración de respuesta:

- Valoración clínica: realizada por médicos especialistas en mastología tras dos ciclos de la neoadyuvancia y luego de finalizada la misma, en seguimiento continuo con el servicio de oncología clínica.
- Valoración imagenológica: el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Santojanni realizó esta evaluación, con mamografía y ecografía mamaria-axilar, antes de iniciar la neoadyuvancia y luego de finalizar. Se emplearon los criterios de respuesta de RECIST¹⁴, definidos como: respuesta completa, ausencia clínica e imagenológica del tumor; respuesta parcial, reducción mayor o igual al 30% de la suma de los diámetros de la lesión principal; lesión estable (EE), no cumple los criterios de respuesta parcial ni progresión; progresión (PRO), aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de la lesión principal, aumento absoluto de 5mm de la suma de los diámetros, o aparición de una nueva lesión, única o múltiple. Debido a la poca disponibilidad de la RMN en el ámbito público no fue posible realizar este estudio en todas las pacientes. Por lo que no se analizaron sus hallazgos en el análisis de este trabajo.
- Valoración anatomopatológica: el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santojanni utilizó las guías de recomendación ASCO/CAP (Sociedad Americana de Oncología Clínica/ Colegio Americano de Patólogos) del 2010. Entonces, la evaluación del lecho tumoral en la pieza quirúrgica se realizó de acuerdo con el índice RCB (Residual Cancer Burden); las variables a evaluar son: diámetro mayor y menor del lecho tumoral, porcentaje de células tumorales infiltrantes, porcentaje de celularidad tumoral de carcinoma intraductal, número de ganglios totales, número de ganglios positivos y tamaño de la metástasis mayor.¹⁵ Esos valores se ingresan en el sitio web del MD Anderson, y se calcula el índice. Los resultados posibles son:

RCB-0: Respuesta patológica completa (RPC)

RCB-1: Lesión residual mínima. Respuesta parcial mayor.

RCB-2: Respuesta no deseada. Respuesta parcial menor.

RCB-3: Lesión residual extensa. Quimiorresistencia.

En el análisis de nuestro trabajo se agruparon estas pacientes en 3 grupos: 1- Respuesta completa (RCB-0); 2- Respuesta parcial (RCB-1y2); 3- Enfermedad estable o progresión (RCB-3).

Esquemas terapéuticos de neoadyuvancia:

Los esquemas de tratamiento neoadyuvante han variado, de acuerdo con la disponibilidad de nuevas drogas.

- Cáncer de mama triple negativo: hasta junio del 2019, se utilizó el esquema quimioterápico de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos. Luego, y hasta la actualidad, se realiza el esquema de AC (A: antraciclinas; C: ciclofosfamida)-taxanos: doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos, y luego, paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos o dosis densas (80 mg/m²) semanal por 12 ciclos. Sin embargo, en las pacientes con sospecha clínica de posible mutación del gen BRCA, se indica el esquema de carboplatino-paclitaxel antes mencionado.^{17,18}
- Cáncer de mama Her2 Neu positivo: entre 2014 y 2015, se utilizó el esquema de AC-taxanos: doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos; solo se indicaba trastuzumab en adyuvancia.¹⁶ Desde noviembre de 2015, se sumó al esquema anterior 4 ciclos de docetaxel (100 mg/m²) y trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga y 6 mg/kg dosis de mantenimiento) cada 21 días. Desde noviembre de 2017 y hasta la actualidad, se indica terapia biológica dual con trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga y luego 6 mg/kg dosis de mantenimiento) y pertuzumab (840 mg dosis de ataque y 420 mg dosis de mantenimiento), asociado a docetaxel (100 mg/m²). En el caso de Her2 puros se añade carboplatino (AUC 5-6) cada 21 días por 4 ciclos.^{17,18}
- Tumores luminales A y B Her2 negativo: se utilizó esquemas basados en antraciclinas y taxanos: TAC (docetaxel 80 mg/mg + doxorubicina 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² cada 21 días x 4-6 ciclos) o el de AC-taxanos antes mencionado.^{17,18}

Muestreo y análisis estadístico

El muestreo fue consecutivo. Las variables numéricas se describen con mediana y percentilos 25%-75% (IQR), y las variables cualitativas se describen con números absolutos y porcentajes.

Para comparar las características entre las pacientes según su respuesta al tratamiento (variable ordinal) se utilizó test de chi cuadrado para tendencias o Kruskal-Wallis, según la naturaleza de las variables explicativas. Para las comparaciones múltiples se empleó Tukey para las variables cuantitativas y Bonferroni para las cualitativas.

Todos los test fueron realizados a dos colas, y se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el software R versión 4.0.2.

Aspectos éticos

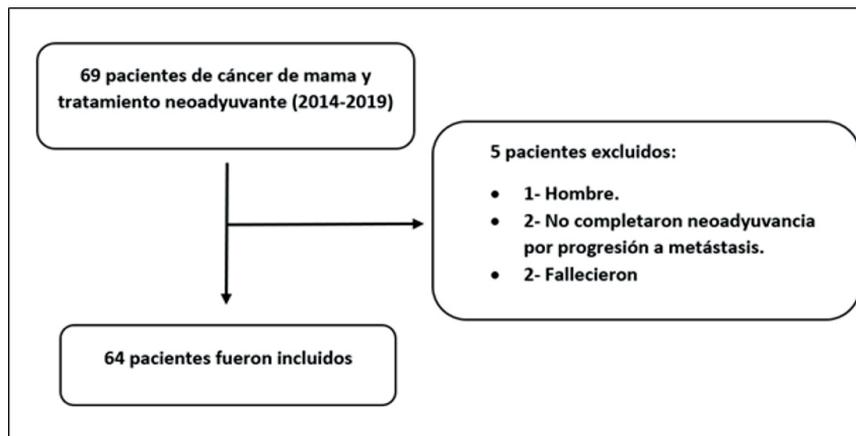
El presente estudio se realizó respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki, y de acuerdo con la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. Se trata de un estudio retrospectivo, por lo cual no existe riesgo de complicaciones, asociadas al tratamiento, para el paciente. Toda la información obtenida fue usada por los investigadores bajo estricta confidencialidad, según lo enunciado en la Ley 25.326 de protección de datos.

RESULTADOS

Características clínicas y oncológicas

Durante el período se evaluó un total de 69 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Luego de aplicar los criterios de selección, 64 pacientes fueron incluidas (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes potencialmente incluíbles en el estudio



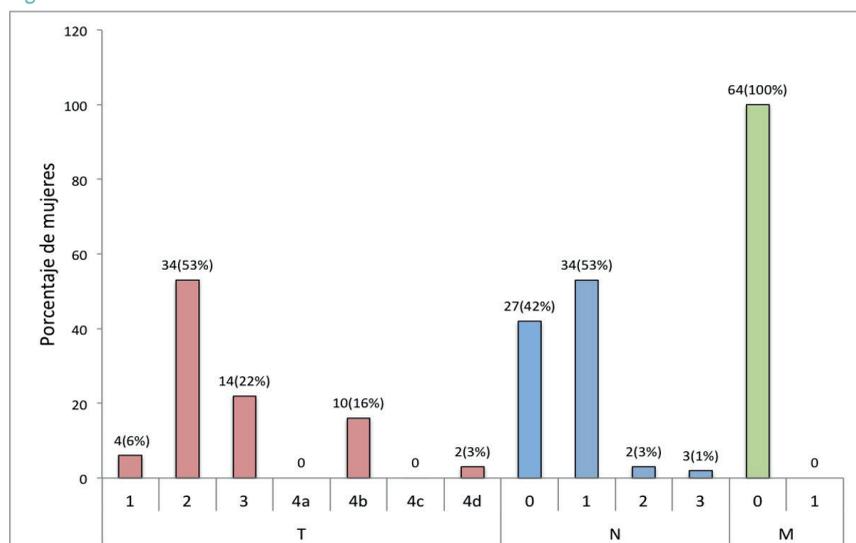
La población está representada por mujeres con una mediana de edad de 50 (IQR 44-60) años. Entre los antecedentes personales se destaca que 25%¹⁶ tenían factores de riesgo cardiovasculares y 5%³ oncológicos. En relación con los antecedentes familiares, 31%²⁰ presentó antecedentes de cáncer de mama, y 11%⁷ antecedentes de otros tumores malignos de estómago, colon, páncreas y ovario.

El 49%³¹ de las mujeres eran menopáusicas al momento del diagnóstico, cuya mediana de edad fue de 48 (IQR 44-50) años. El 80%⁵¹ tenía antecedente de lactancia, y el 37%²⁴ había recibido algún tratamiento hormonal.

La mediana de tiempo de demora en la consulta fue de 3 (IQR 2-6,25) meses. En 84%⁵⁴, el diagnóstico surgió a partir de la detección durante el autoexamen mamario. La mediana de tamaño tumoral fue de 4 (IQR 2,88-5) cm. En 57,8%³⁷ se diagnosticó afectación ganglionar por clínica y estudios de imágenes, de las cuales 92%³⁴ eran N1, 5%² N2 y 3%¹ N3. Se presenta en la figura 2 la distribución según estadio clínico.

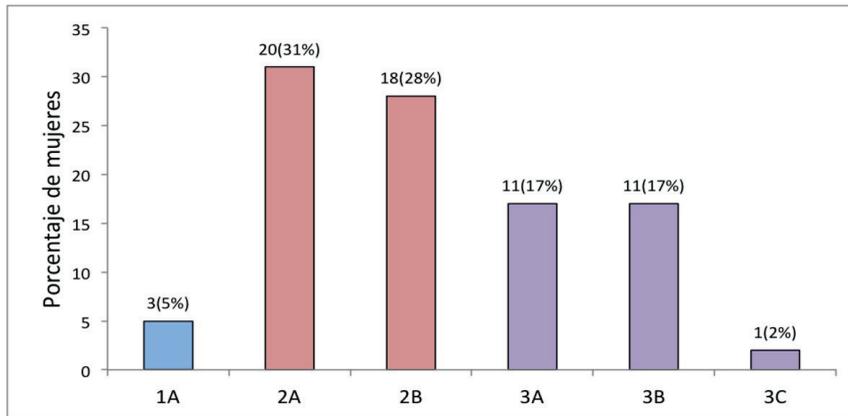
La mayor parte de los casos corresponden a estadios clínicos entre IIA y IIIB (cIIA y cIIIB), como se muestra en la figura 3.

Figura 2. TNM



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de mujeres, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentaje

Figura 3. Estadios tumorales

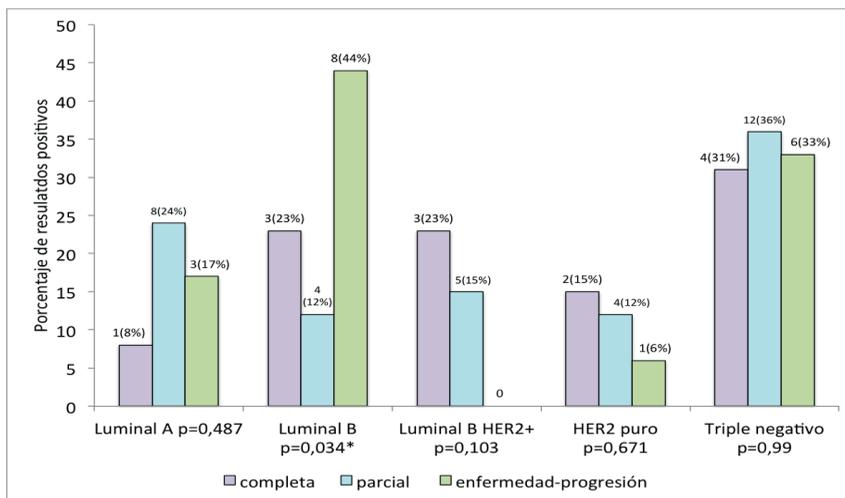


En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de mujeres, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentaje

Respuesta anatomopatológica

De los 64 casos incluidos, 12 fueron luminal A, 15 luminal B, 8 luminal B Her2, 7 Her2 puro y 22 triple negativo (figura 8). El 20%¹³ tuvo respuesta patológica completa, el 51%³³ respuesta parcial y el 29%¹⁸ respuesta estable o progresión.

Figura 8. Comparación del tipo de respuesta patológica según subtipo tumoral.



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de la inmunohistoquímica, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. "Enfermedad-progresión" se refiere a enfermedad estable o progresión, tomado en conjunto. El p valor compara dentro de cada receptor la proporción entre los distintos tipos de respuesta. *diferencia entre respuesta parcial y enfermedad-progresión p=0,015

En las tablas 1 a 2 y en las figuras 4 a 9 se comparan las características entre las pacientes de acuerdo con estos tres tipos de respuesta. Dentro de los datos más sobresalientes, aquellas mujeres luminal B y HER2 positivo tuvieron mejor respuesta. En la tabla 3 se compara a los subtipos tumorales clasificados según el tipo de respuesta patológica que presentaron.

Tabla 1. Comparación de las características basales de las pacientes según la respuesta patológica luego de la neoadyuvancia.

| Característica | respuesta completa n=13 | respuesta parcial n=33 | estable-progresión n=18 | p valor |
|---|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Edad ¹ | 45,0 (39,0-54,0) | 53,0 (45,0-64,0) | 50,0 (46,0-57,7) | 0,276 |
| Menopausia ² | 4 (30) | 18 (54,5) | 9 (50,0) | 0,344 |
| Tratamiento hormonal ² | 6 (46,2) | 14 (42,4) | 4 (22,2) | 0,280 |
| Lactancia ² | 10 (76,9) | 25 (75,8) | 16 (88,9) | 0,517 |
| Diagnóstico de nódulo en autoexamen ² | 12 (92,3) | 28 (84,8) | 14 (77,8) | 0,543 |
| Demora en la consulta meses ¹ | 3,0 (2,0-12) | 3,0 (2, 0-6,0) | 5,0 (46,0-50,0) | 0,663 |
| Nuligesta ² | 1 (7,7) | 4 (12,1) | 1 (5,6) | 0,724 |
| Antecedentes ² | | | | |
| Personales cardiovasculares ² | 4 (30,8) | 7 (21,2) | 5 (27,8) | 0,757 |
| Personales oncológicos ² | 0 (0) | 3 (9,1) | 0 (0) | 0,228 |
| Familiares ca. mama ² | 3 (23,1) | 11 (33,3) | 6 (33,3) | 0,776 |
| Familiares ca. estómago, colon, ovario, páncreas ² | 1 (7,7) | 3 (9,1) | 3 (16,7) | 0,650 |

¹ mediana (RIC) ¹ frecuencia absoluta y relativa (%) Ca.= cáncer.

Tabla 2. Comparación de las características de la biopsia de las pacientes según la respuesta patológica luego de la neoadyuvancia.

| Característica de las biopsias | respuesta completa n=13 | respuesta parcial n=33 | estable-progresión n=18 | p valor |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Tamaño tumoral en cm ¹ | 4,0 (2,5-5,0) | 4,0 (3,0-5,0) | 4,0 (2,2-5,0) | 0,643 |
| Tipo histológico ² | | | | |
| CDI | 12 (92,3) | 26 (78,8) | 18 (100) | 0,227 |
| CLI | 0 (0) | 3 (9,1) | 0 (0) | |
| Otros | 1 (7,7) | 4 (12,1) | 0 (0) | |
| Grado histológico ² | | | | |
| 1 | 1 (7,7) | 1 (3,0) | 0 (0) | 0,614 |
| 2 | 5 (38,5) | 8 (24,2) | 12 (66,7) | |
| 3 | 7 (53,8) | 24 (72,7) | 12 (66,7) | |
| TILS ² | | | | |
| Ausentes | 7 (53,8) | 23 (69,7) | 10 (55,6) | 0,393 |
| Escasos | 5 (38,5) | 5 (15,2) | 7 (38,9) | |
| Moderados | 1 (7,7) | 3 (9,1) | 0 (0) | |
| Abundantes | 0 (0) | 2 (6,1) | 1 (5,6) | |
| ILV | 0 (0) | 5 (15,2) | 3 (16,7) | 0,308 |
| Cirugía mamaria Mastectomía ² | 10 (76,9) | 29 (87,9) | 17 (94,4) | 0,345 |
| Cirugía axilar Vaciamiento ² | 10 (79,9) | 30 (90,9) | 18 (100) | 0,094 |

¹ mediana (RIC) ² frecuencia absoluta y relativa (%) CDI=carcinoma ductal invasor; 2=CLI carcinoma lobulillar invasor; 3= otros tipos; TILS= Linfocitos intratumorales en biopsia inicial; ILV= invasión linfovascular.

Tabla 3. Comparación de subtipo tumoral según tipo de respuesta patológica a la neoadyuvancia.

| | Luminal A n=12 | Luminal B n=15 | Luminal B Her2 n=8 | Her2 Puro n=7 | Triple Negativo n=22 |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Respuesta completa | 1 (8%) | 3 (20%) | 3 (38%) | 2 (29%) | 4 (18%) |
| Respuesta parcial | 8 (67%) | 4 (27%) | 5 (62%) | 4 (57%) | 12 (45%) |
| Enf. Estable/Progresión | 3 (25%) | 8 (53%) | 0 (0%) | 1 (14%) | 6 (27%) |

DISCUSIÓN

La neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama forma parte de las modalidades terapéuticas que mayor interés ha despertado en los últimos años en Oncología. Esto se debe a las ventajas que ofrece, como aumentar las indicaciones de cirugía conservadora, iniciar el tratamiento sistémico en forma precoz para erradicar las micrometástasis, y evaluar la respuesta in vivo de los tumores, para evaluar una nueva estrategia de tratamiento en aquellas pacientes que no responden. Por este motivo, resulta interesante estudiar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama, los factores pronósticos y predictivos de los tumores, según el tipo de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, ya que permitiría, en el futuro optimizar los tratamientos en forma más específica y dirigida.¹⁹

Nuestra serie evaluó pacientes con una mediana de edad de 50 años; el 51% eran premenopáusicas. Esta cohorte demuestra ser más joven que la población habitualmente afectada por un carcinoma de mama.² Se analizaron los antecedentes personales y familiares oncológicos, tratamiento hormonal previo, paridad y lactancia. Con respecto a la lesión mamaria, se evaluó si la detección fue realizada por medio del autoexamen mamario, o no, y el tiempo de espera hasta llegar a la consulta. Se halló una proporción importante de lesiones voluminosas, con una mediana de tamaño tumoral, evaluado por ecografía, de 4 cm. Resulta lógico que una mayor relación tamaño tumoral-volumen mamario conlleva la indicación del tratamiento neoadyuvante, en especial cuando no hay otra contraindicación para una cirugía conservadora.

Las características histológicas de los tumores coincidieron en la indicación de quimioterapia.²⁰ Se halló con mayor frecuencia carcinoma ductal infiltrante (87,5%) e intermedio-alto grado (96,8% grado II/III). Los factores asociados a peor pronóstico que se hallaron fueron:

afectación ganglionar (56%), RE- (50%), RP- (57,8%), Her2 + (23,4%) y Ki 67 elevado (67,2%).

Debido al carácter retrospectivo del estudio, y al largo periodo de evaluación, no existe homogeneidad en los protocolos de quimioterapia, aunque el 58% de las pacientes recibieron un esquema basado en antraciclinas y taxanos. Los esquemas de neoadyuvancia se han modificado a lo largo del tiempo, desde monoterapias a tratamientos combinados o secuenciales. Tras los resultados de los estudios NSABP B-27, ECTO, GEPARDUO y el ensayo Aberdeen, existe consenso a favor de esquemas de quimioterapia secuencial de antraciclinas y taxanos.²¹⁻²⁴ De igual forma, 4 pacientes Her2, tratadas antes del 2015, no recibieron trastuzumab neoadyuvante. El beneficio del uso de trastuzumab en cuanto a la respuesta de tumores con sobreexpresión de Her-2 ha quedado claramente demostrado, aumentando el porcentaje de casos con respuesta patológica completa de un 20-30% a un 40-60%.^{25,26}

La exploración clínica ha sido considerada poco útil para la evaluación de la respuesta tumoral, ya que subestima frecuentemente el volumen residual. Por otra parte, los fenómenos de edema, necrosis y fibrosis post quimioterapia pueden distorsionar la evaluación del tamaño.^{27,28}

En nuestra serie no se pudo demostrar el beneficio de la neoadyuvancia en aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras debido a que un grupo importante de pacientes, aun luego de presentar respuesta clínica, solicitaron cirugías radicales por temor a la enfermedad y su eventual riesgo de recaída.

El tratamiento neoadyuvante se utilizó inicialmente en pacientes con cáncer de mama operables, de mayor tamaño tumoral o estadios localmente avanzados. En estos casos, ha demostrado su eficacia frente a la adyuvancia, mostrando resultados equivalentes en cuanto a supervivencia, pero con una mayor tasa de cirugía conservadora.^{28,29} En los últimos años se ha ampliado la indicación de neoadyuvancia a pacientes con tumores iniciales y operables, pero con biología tumoral agresiva (alto grado histológico, elevado índice de proliferación, receptores hormonales negativos, Her2 positivo). En nuestro estudio, las indicaciones de neoadyuvancia más frecuentes fueron similares a lo presentado en el resto de la bibliografía, como tumores con inmunofenotipos agresivos (triple negativos y sobreexpresión del Her2) y tumores localmente avanzados luminales A y B.

Sin embargo, no todos los tumores presentan la misma quimiosensibilidad. Las principales diferencias en la respuesta patológica no se basan en el tamaño tumoral sino en los diferentes perfiles tumorales.^{30,31} En nuestro estudio, el tamaño tumoral confirmó no ser relevante para estimar la respuesta a la neoadyuvancia (Tabla 2). Por otra parte, en coincidencia con la bibliografía internacional, los subtipos tumorales con mayor tendencia a responder a la neoadyuvancia fueron los Her2 positivos y triples negativos. En estas pacientes con tumores pequeños el uso de esta modalidad terapéutica se fundamenta en la teoría que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, en contraposición a lo que defendió Halsted.³²

No todas las pacientes se beneficiarán con neoadyuvancia debido a que el cáncer de mama presenta una gran heterogeneidad. En teoría, la identificación, validación y aplicación de determinados factores predictivos en las biopsias pretratamiento ayudarán a asegurar que sólo aquellas pacientes que realmente se beneficien reciban un tratamiento apropiado.

Se han identificado diferentes variables clínico-patológicas como factores predictivos de la respuesta a la neoadyuvancia. Como se mencionó con anterioridad, al evaluar la edad de las pacientes se evidencia una ligera tendencia a la respuesta patológica completa en mujeres más jóvenes, con una edad promedio de 45 años, mientras que en aquellas que tuvieron enfermedad estable/progresión fue de 50 años. Esto podría deberse a la mayor frecuencia de tumores quimiosensibles, triple negativos y Her2 positivos, en mujeres jóvenes.

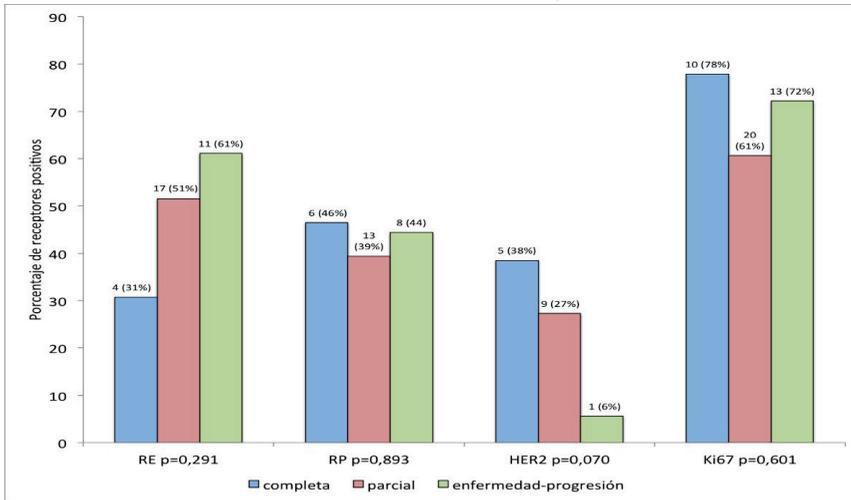
Los antecedentes de paridad, lactancia, tratamiento hormonal (ACO/TRH) y estado menopáusico no estuvieron asociados al tipo de respuesta patológica en nuestro estudio. De igual forma, al analizar los antecedentes familiares y personales, oncológicos y cardiovasculares (DBT-HTA-obesidad-TBQ), no se encontró asociación con el tipo de respuesta.

A diferencia de la publicación de Rastogi et al., nuestro estudio no mostró diferencias en cuanto a la tasa de respuesta patológica completa en relación con el tamaño tumoral.³³ Por otro lado, la menor afectación ganglionar no pudo demostrar tener una mejor respuesta a la neoadyuvancia. Se debe tener presente que el tipo de respuesta sobre el lecho tumoral puede ser diferente al axilar.³⁴

Los carcinomas de tipo lobulillar presentan una peor evolución. Varios estudios informan, que independientemente al esquema de quimioterapia utilizado, la tasa de respuesta completa es menor en

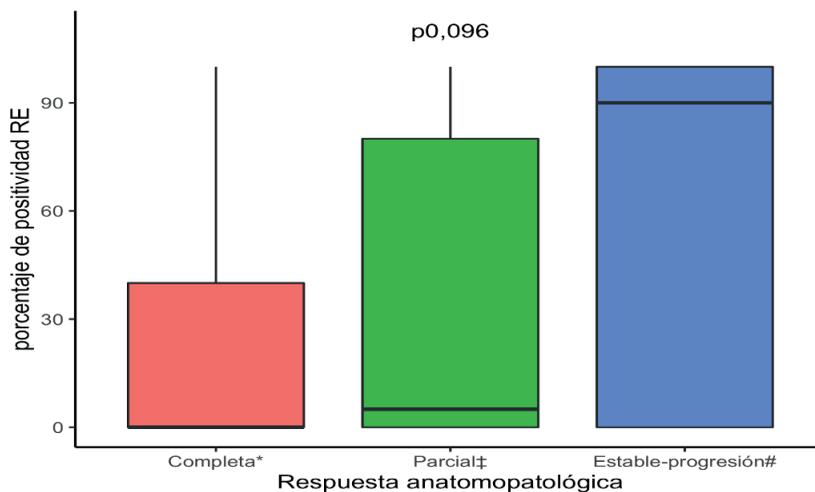
Figura 4. Comparación de la positividad de receptores de la biopsia percutánea según el tipo de respuesta patológica

estos casos (1-3% versus 8-15%).³⁵ Esto no se reproduce en nuestro estudio, probablemente por la pequeña muestra de pacientes con este diagnóstico (n:3).



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de receptores positivos, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. El p valor compara dentro de cada receptor la proporción entre los distintos tipos de respuesta.

Figura 5. Porcentaje de positividad de receptor de estrógenos en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica



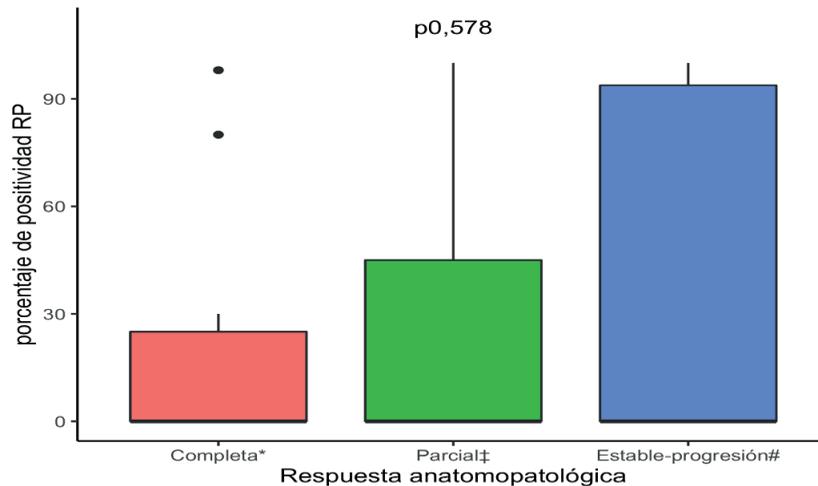
Mediana (RIC) *0 (0-40) ‡ 5 (0-80) #90 (0-100)

Otros factores predictivos de buena respuesta a la neoadyuvancia son alto grado histológico (GH2-3), elevado índice mitótico y alta índice de proliferación.³⁶ La detección de linfocitos intratumorales en el cáncer de mama ha demostrado ser de gran valor en los últimos años, ya que la presencia de éstos estaría asociada a una mejor respuesta patológica. Sin embargo, no se pudo demostrar en nuestro análisis.

Al igual que otros estudios publicados, la ausencia de receptor de progesterona (69%) y receptor de estrógeno (54%) se correlacionó con una respuesta patológica completa (figura 4). Por otra parte, a mayor porcentaje de positividad de receptores hormonales mayor fue la asociación con enfermedad estable y progresión (figura 5 y 6).

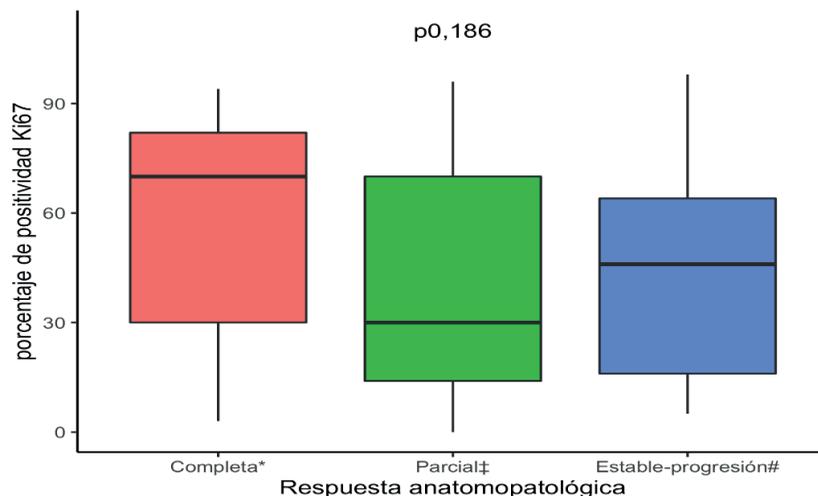
En nuestra serie, el 38% de los tumores con sobreexpresión del Her2 presentó respuesta patológica completa. En el año 2005 Rouzier et al. encontraron esta tasa de respuesta más elevada en los tumores Her2 + (45%) sin el uso de trastuzumab en neoadyuvancia. Posteriormente, con la introducción del trastuzumab y luego pertuzumab la tasa de respuesta en Her2 + ha aumentado considerablemente.^{22,37}

Figura 6. Porcentaje de positividad de receptor de progesterona en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica



Mediana (RIC) *0 (0-25) ‡0 (0-45) #0 (0-94)

Figura 7. Porcentaje de positividad de Ki67 en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica.



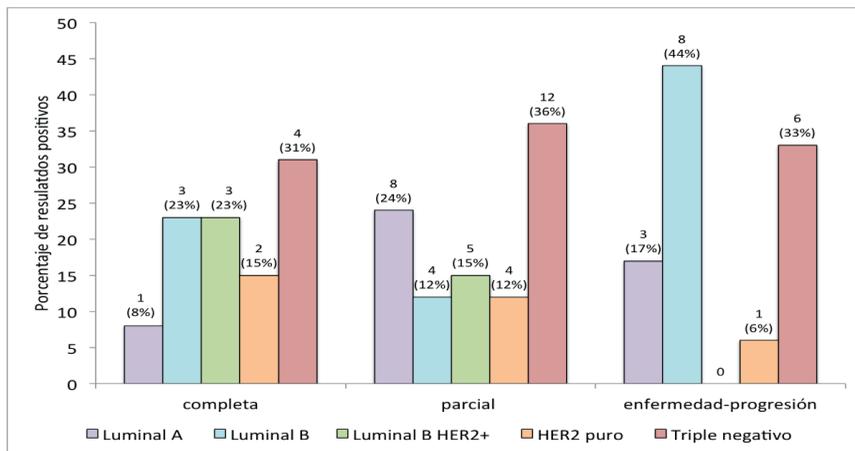
Mediana (RIC) *70 (30-82) ‡30 (14-70)
#46 (16-64)

El Ki 67 tiene un valor predictivo independiente y es un marcador viable en la práctica clínica. Se observó una tendencia a una mejor respuesta en aquellos tumores con Ki67 elevado.³⁸

Perou et al. estudiaron la diversidad biológica del cáncer de mama identificando determinados subtipos tumorales según un patrón de expresión génica mediante el uso de microarrays de DNA.³ Se identificaron 4 subgrupos, tumores luminales A y B (relacionados con la expresión de RH) y tumores Her2 + y triples negativos (derivados de tumores con receptores hormonales negativos). Éstos presentan diferencias en cuanto al tipo de respuesta patológica a la neoadyuvancia y al pronóstico. En nuestro trabajo, el 69% de las respuestas patológicas completas correspondió a tumores triple negativos o con sobreexpresión del Her2. Mientras que el 61% de los casos que no tuvieron la respuesta deseada, por estabilidad o progresión, fueron luminales A y B Her2 negativo.

Nuestro trabajo tiene varios puntos de interés. Primero, aborda un tema poco explorado en nuestra región. Luego, refuerza el concepto de que la respuesta patológica completa está relacionada con las características intrínsecas de los tumores, presentando los tumores triple negativos y Her2+ una mejor

Figura 9. Descripción de la frecuencia de cada subtipo tumoral según el tipo de respuesta patológica.



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de la inmunohistoquímica, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. "Enfermedad-progresión" se refiere a enfermedad estable o progresión, tomado en conjunto.

CONCLUSIÓN

La forma de presentación del cáncer de mama es heterogénea, motivo por el cual la respuesta al tratamiento neoadyuvante está condicionada por las características intrínsecas de cada paciente y tumor.

No se encontró una clara asociación entre características clínicas basales de la paciente como paridad, lactancia, tratamiento hormonal previo, estado menopáusico y antecedentes personales/familiares oncológicos, y el tipo de respuesta patológica.

El tamaño tumoral no fue predictivo de respuesta en nuestro estudio. No se pudo demostrar el poder predictivo del compromiso ganglionar.

La ausencia de receptores hormonales, la sobreexpresión de Her2 y el subtipo tumoral fueron identificados como factores predictivos independientes de respuesta patológica. Las pacientes con buena respuesta tuvieron mejor pronóstico en todos los subtipos tumorales.

Teniendo en cuenta lo discutido previamente, y en base al tamaño de la muestra analizada se podrían definir tendencias de comportamiento según características de la población. Pero no se podrían extrapolar estos resultados a la población general. Para lograr datos más consistentes sería necesario aumentar el número de pacientes a evaluar.

respuesta que los tumores receptores hormonales positivos³⁹ Nuestro trabajo, tiene, también, limitaciones, se relacionan con las desventajas propias de un estudio retrospectivo y de pequeño número de pacientes. Ese bajo número muestral podría asociarse a falta de poder estadístico para encontrar asociaciones entre las variables exploradas y el tipo de respuesta patológica.

REFERENCIAS

- Jemal A, Bray F, Melissa M. Center, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011;61:69–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107> ◀◀
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68:394–424. ◀◀◀
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours [Internet]. Nature. 2000;406:747–752. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/35021093> ◀◀◀◀◀
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98:10869–10874. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.191367098> ◀
- Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor–Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 2013;31:203–209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.43.4134> ◀◀
- Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement [Internet]. The Oncologist. 2019;24:603–611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0228> ◀
- Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation [Internet]. Nature Reviews Clinical Oncology. 2010;7:309–317. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.43> ◀◀
- Keegan THM, DeRouen MC, David J Press, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women [Internet]. Breast Cancer Research. 2012;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3156> ◀
- Institute NC, National Cancer Institute. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition [Internet]. Definitions. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.32388/b30ldk> ◀
- Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy [Internet]. Cancer. 1998;83:1529–1539. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1529::aid-cnrcr7>3.0.co;2-v](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1529::aid-cnrcr7>3.0.co;2-v) ◀
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy [Internet]. The Lancet Oncology. 2018;19:40–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30904-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30904-x) ◀
- Gilcrease MZ. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer [Internet]. Breast Diseases: A Year Book Quarterly. 2010;21:336–337. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2010.10.048> ◀
- Hammond MEH, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents [Internet]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2015;139:970–971. Available from: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0074-ed> ◀◀◀◀
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [Internet]. European Journal of Cancer. 2009;45:228–247. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026> ◀
- Symmans WF, Fraser Symmans W, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:4414–4422. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.10.6823> ◀

16. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3744–3752. ◀◀
17. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines for Patients® Invasive Breast Cancer. 2020. ◀
18. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* 2020;31:1623–1649. ◀◀◀◀
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164–172. ◀
20. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment [Internet]. *Breast Care.* 2019;14:103–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000499931> ◀◀
21. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, 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 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:2019–2027. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.04.1665> ◀
22. Abdel-Razeq H, Saadeh SS, Abu-Nasser M, Abdulelah H, Marie L, Salam M, et al. Four cycles of adriamycin and cyclophosphamide followed by four cycles of docetaxel (NSABP-B27) with concomitant trastuzumab as neoadjuvant therapy for high-risk, early-stage, HER2-positive breast cancer patients. *Onco. Targets. Ther.* 2018;11:2091–2096. ◀◀
23. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer J-U, Dan Costa S, Gerber B, et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR-DUO trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1434–1442. ◀
24. Gianni L. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy [Internet]. *Clinical Cancer Research.* 2005;11:8715–8721. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0539> ◀◀◀◀
25. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23:3676–3685. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.032> ◀
26. Bria E, Furlanetto J, Carbone L, Brunelli M, Calio C, Nortilli R, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Heat Shock Protein 90 Overexpression, Ki67 Proliferative Index, and Topoisomerase II- α Co-amplification as Predictors of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab and Docetaxel [Internet]. *Clinical Breast Cancer.* 2015;15:16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.05.004> ◀
27. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1443–1449. ◀◀◀
28. Hage JA van der, van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19:4224–4237. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224> ◀
29. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. RESPONSE: Re: Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis [Internet]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97:858–859. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji148> ◀
30. Susnjar S, Stamatovic L, Gavrilovic D, Minic I, Ursulovic T. The influence of breast cancer subtypes on response to anthracycline neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [Internet]. *The Breast.* 2017;32:S81–S82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9776\(17\)30266-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9776(17)30266-7) ◀

31. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Dees EC, Calvo BF, Moore DT, et al. Locoregional control in locally advanced breast cancer using neoadjuvant chemotherapy followed by breast conservation [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:539–539. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.539 ◀◀◀◀
32. Halsted WS. THE RESULTS OF RADICAL OPERATIONS FOR THE CURE OF CARCINOMA OF THE BREAST.* [Internet]. *Annals of Surgery*. 1907;46:1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001> ◀
33. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:778–785. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.0235> ◀◀◀◀
34. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewski M, 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;23:3467–3474. ◀◀
35. Delpéch Y, Coutant C, Hsu L, Barranger E, Iwamoto T, Barcenas CH, et al. Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas [Internet]. *British Journal of Cancer*. 2013;108:285–291. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.557> ◀
36. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer [Internet]. *The American Journal of Surgery*. 2009;198:520–525. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.06.004> ◀
37. Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GV, Im Y-H, Pienkowski T, Liu M-C, et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017;19:16. ◀◀
38. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2017;13:843–857. ◀
39. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:1796–1804. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quería hacer un comentario y una pregunta. No era el objetivo del estudio, pero resulta curioso, y lo mencionó sobre el final, que no hayan logrado aumentar la tasa de cirugías conservadoras, como usted explicó, por el temor de las pacientes a la recaída. La pregunta es: si habría que evaluar la posibilidad de un sesgo en el mensaje del médico tratante, que provoque tal decisión en las pacientes. Porque de ser así, es algo que podría revertirse oportunamente, dado que es uno de los objetivos del tratamiento neoadyuvante y que hasta el momento estaría demostrado que la mastectomía no mejora la evolución en las pacientes que tienen una buena respuesta. ¿Puede ser esto una de las causales?

Dr. Méndez: Creo que en cualquier estudio pueden existir sesgos. Puntualmente, dentro de la unidad, somos bastante conscientes de que no hay una gran diferencia en el pronóstico entre una cirugía conservadora y una cirugía radical. Nosotros en cada una de las consultas a la paciente, más allá de brindarle la información médica, tratamos de acompañarla durante este proceso y le damos toda la información que consideramos correcta. Así que siempre, cuando creemos que es necesario y que es lo correcto, hacemos hincapié en que la posibilidad de hacer una cirugía conservadora hay que analizarla y tenerla en cuenta. A nosotros también nos sorprendieron estos resultados y tratamos de ver cuáles podrían haber sido algunas de las causas. Tenemos en cuenta que el tamaño tumoral inicial del diagnóstico fue de 4 cm y que la gran mayoría de nuestras pacientes tenían compromiso ganglionar. Estamos hablando en muchos de los casos de enfermedades localmente avanzadas. Dieciocho pacientes de las sesenta y cuatro tuvieron enfermedades estables o progresión y habría que analizar puntualmente cada caso como para ver qué fue lo que ocurrió con esa paciente. Pero partimos de la base de que, en términos generales, fueron tumores localmente avanzados. Hubo un gran número de pacientes con enfermedad esta-

ble o progresión. Tuvimos un pool de tres pacientes, que tenían antecedentes propios oncológicos. Una tenía un antecedente de cáncer de ovario, otra un cáncer de endometrio y otra un linfoma No-Hodgkin. Por más que uno quiera transmitir cierta seguridad, es bastante difícil para esas pacientes. Otro pool de pacientes, si mal no recuerdo fueron doce, tenían antecedentes de familiares cercanos con cáncer de mama. Entonces, en esos casos puntuales fue difícil. Pero nosotros tomamos conciencia en cada caso y tratamos de informar al paciente para brindarle el mejor tratamiento posible.

Dr. Cassab: Muy buen trabajo, muy completo. Ustedes evaluaron las asociaciones de respuesta de la neoadyuvancia. Estuve viendo que tenían muchos tumores luminales con tratamiento quimioterápico con antraciclinas y con taxanos. Le quiero preguntar: ahora, al ver las respuestas ¿Tienen protocolos como para ver a quién realizarle el acto hormonal neoadyuvante?

Dr. Méndez: Por lo pronto hemos tenido una paciente que no entró dentro de este período porque ya había cerrado este estudio. Ahora estamos iniciando con lo que es la hormonoterapia neoadyuvante, pero posteriormente al cierre de este trabajo.

Dr. Cassab: ¿Y algún protocolo? ¿Dividen a las pacientes por edad, por morbilidad o por algo en particular?

Dr. Méndez: Nosotros puntualmente no. Tenemos el servicio de oncología. Tendríamos que hablar con ellos para ver si tienen algún esquema como para terminar de definirlo en cada caso. Pero por lo pronto no tenemos un esquema.

Dr. Uriburu: Muy bien. Muchas gracias Dr. Méndez.

Cáncer de mama hereditario: variantes patogénicas en una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Germán Soso¹, Gonzalo Tabares², Alfonso Benítez Gil², Alejandro Alvarez Gardiol², Eduardo Alvarado Arichuluaga², Lucía Beltrán¹; Cristian Micheri³, Sandra Sarancone⁴, Luis Reñé⁵, Marcelo Muñoz⁶, María Soledad Muñoz⁶, Lucas Carbone⁶, Alejandro Carbone³ María Florencia Cuadros³, Lisandro Benítez Gil²

1Ginecología. Centro de Mastología.

2Mastología. Centro de Mastología.

3Oncología Clínica. Centro de Mastología.

4Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

5Radioterapia. Centro de Radioterapia.

6Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología.

Centro de Mastología. Dorrego 548. Rosario, Argentina.

Correo electrónico: gersoso@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo

Estudiar la incidencia de variantes patogénicas (VP+) en test genético en un grupo de mujeres con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y comparar características de presentación en mujeres con CMTN con resultado negativo en el test genético (VP-), en un esfuerzo por comprender mejor la contribución de las mutaciones hereditarias.

Resultados

Se estudiaron un total de 97 pacientes. Al 62.9% (n:61) se le realizó estudio para BRCA 1 y 2 y al 37.1% (n:36) panel extendido de múltiples genes para CMTN. La edad promedio (\pm DE) fue de 40.5 (\pm 10.1) años. 32 pacientes obtuvieron resultados VP+ (33.0%). 26 para BRCA1 (81.3%), cuatro para BRCA2 (12.5%) y dos para PALB2 (6.2%). Del total de pacientes VP+ para BRCA1, 73.1% tenían menos de 50 años, mientras que para BRCA2, el 75% tenían 50 años o más. Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$). Un total de 21 pacientes tuvieron una estructura familiar limitada. De éstas, 47.6% obtuvo resultado positivo.

Conclusiones

Encontramos una incidencia de VP+ del 33% en mujeres con CMTN. Se debe ofrecer análisis molecular a todas las pacientes con CMTN, independientemente de la edad al diagnóstico y de los antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario.

Palabras Clave

cáncer de mama, triple negativo, BRCA, mutación.

ABSTRACT

Objective

To study the incidence of pathogenic variants in a group of women with triple negative breast cancer (TNBC) and to compare presentation characteristics with the group without pathogenic variants, in an effort to better understand the contribution of hereditary mutations.

Results

A total of 97 patients were studied. 62.9% (n:61) underwent a study for BRCA 1 and 2 and 37.1% (n:36) extended panel of multiple genes for TNBC. The average age (\pm SD) was 40.5 (\pm 10.1) years. 32 patients obtained pathogenic variants (33.0%). 26 for BRCA1 (81.3%), four for BRCA2 (12.5%) and two for PALB2 (6.2%). Of the total BRCA1 positive patients, 73.1% were under 50 years of age, while for BRCA2, 75% were 50 years or older. A statistically significant relationship was found between the presence of a family history of breast cancer and the test result ($p = 0.001$). A total of 21 patients reported limited family structure. Of these, 47.6% obtained a pathogenic variants.

Conclusions

We found a 33% incidence of pathogenic variants in women TNBC. Molecular testing should be offered to all patients with TNBC, regardless of age at diagnosis and family history of breast / ovarian cancer.

Key words

breast cancer, triple negative, BRCA, mutation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres. El cáncer de mama es el más frecuente en la población femenina a nivel mundial. En nuestro país, presenta una incidencia del 31.8%, una prevalencia a 5 años del 41.9% y una mortalidad del 19.1%.¹ Se estima que 1 de cada 8 mujeres de 80 años, padecerá este cáncer. Alrededor del 10% de los cánceres de mama son de origen hereditario. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) constituye entre el 12 al 15% de todos los cánceres de mama, y ocurre más frecuentemente en mujeres jóvenes o premenopáusicas.² “Triple negativo” es una descripción inmunohistoquímica de aquellos tumores cuya tinción para receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 Neu es negativa y tienen una biología y un comportamiento clínico heterogéneo. A menudo, estas pacientes tienen un peor resultado en comparación con aquellas que presentan otros subtipos moleculares, con una tasa estimada de supervivencia a 5 años del 70% en comparación con más del 80% para los otros subtipos.³

Dentro de este subgrupo de tumores la incidencia de variantes patogénicas (VP+) en genes como BRCA1 y BRCA2 puede variar entre el 11 al 20% independientemente de la historia familiar de la paciente. Estudios adicionales han identificado en pacientes de etnia judía Askenazi que presentan CMTN y VP+ en el gen BRCA1, en hasta un 29%, 20% de estas diagnosticadas a edad joven o con historia familiar de cáncer de mama, y un 8 a 14% no seleccionadas por historia familiar.⁴ Aunque una proporción sustancial de CMTN surge como resultado de VP+ hereditarias en BRCA1 y BRCA2, queda por establecer la contribución de éstas, en pacientes no seleccionadas específicamente por la edad en el momento del diagnóstico o los antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario. Las pacientes VP+ en BRCA2 parecen compartir características patológicas similares con aquellas pacientes VP-. Aunque el desarrollo de test genéticos basados en paneles ha revelado que el 10% de los pacientes de alto riesgo y VP- en BRCA1 o BRCA2 pueden portar variantes en otros genes relacionados a cáncer de mama/ovario, la frecuencia de éstas en los genes

de predisposición no BRCA1 / 2, entre pacientes con CMTN, no se ha determinado aún.⁵

Actualmente, el diagnóstico de CMTN es una indicación de estudio molecular para cáncer hereditario aceptada por múltiples sociedades científicas, incluyendo al Instituto Nacional del Cáncer (INC) de nuestro país.⁶ El objetivo del presente trabajo es estudiar la incidencia de VP en una cohorte de mujeres con CMTN y comparar características de presentación con el grupo de mujeres con CMTN y VP-.

MATERIAL Y MÉTODO

A través de un estudio de corte transversal, se estudiaron 97 pacientes de un total de 112 mujeres con CMTN comprendidas entre el período enero 2014 y diciembre 2019, en el Centro de Mastología de la ciudad de Rosario, a las que se les realizaron estudios moleculares para cáncer hereditario que incluían al menos el análisis de los genes BRCA1 y 2: panel sólo para BRCA1 y BRCA2 ó panel de síndrome de cáncer hereditario (panel extendido). La metodología del mismo se basó en el estudio de mutaciones puntuales por secuenciación de regiones exónicas e intrónicas adyacentes en genes candidatos, seleccionados mediante secuenciación de segunda generación para identificación de variantes genéticas puntuales y screening de variación en el número de copias exónicas asociadas a alta susceptibilidad para el desarrollo del cáncer hereditario. El panel utilizado contenía la siguiente lista de genes: BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, STK11 y TP53. Se excluyeron 15 pacientes que tuvieron indicación de testeo molecular pero no realizaron el estudio, 12 por falta de acceso y cobertura del servicio de salud y 3 porque se negaron a realizar el análisis. Todas las pacientes tuvieron consulta de asesoramiento genético oncológico previo a la toma de muestra de sangre.

El criterio de selección de testeo está ampliamente descrito, las pacientes con CMTN con diagnóstico antes de los 60 años se acepta como criterio único, o mujeres con CMTN diagnosticado más allá de los 60 años e historia familiar con patrón de cáncer hereditario.^{7,8}

Con la aprobación del Comité de Ética del Centro de Mastología, se consultaron las historias clínicas de las pacientes, para obtener las siguientes variables: edad al diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado nuclear (GN), estructura familiar limitada (EFL), historia familiar de cáncer de mama/ovario, antecedentes personales de otras

neoplasias, test genético realizado (BRCA1/2 o panel genético completo), tamaño tumoral, TNM y estadio clínico. La EFL se definió como menos de 2 parientes femeninas de primer o segundo grado que sobrevivieron más de 45 años en cualquier linaje. Esta estructura familiar se asocia a menos probabilidad de expresión de enfermedad en generaciones precedentes, y por lo tanto, a una pérdida del patrón fenotípico de cáncer hereditario.⁹

Se utilizó un test t para la comparación de medias de variables cuantitativas, y se analizó la relación entre variables cualitativas mediante la prueba de independencia Chi-cuadrado de Pearson. Se definió como nivel significativo un $\alpha=0.05$ indicando que las pruebas que arrojaron un p-valor menor a 0.05 se tomaron como estadísticamente significativas. El análisis de los datos se llevó a cabo con el software libre R.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero 2014 y diciembre 2019, se estudiaron mediante análisis molecular, un total de 97 pacientes con CMTN, en el Centro de Mastología de la ciudad de Rosario.

De las 97 pacientes, al 62.9% (n:61) se le realizó estudio para BRCA 1 y 2, de las cuales 36.1% presentaron VP+. Al 37.1% (n:36) restante, se le realizó panel de genes de susceptibilidad para CMTN, con un 27.8% de VP+.

La edad promedio (\pm DE) de las pacientes fue de 40.5 (\pm 10.1) años. En 32 pacientes se obtuvieron VP+ (33.0%), 8 obtuvieron variante de significado incierto (8.2%) y 57 resultados VP- (58.8%). Para el análisis siguiente se considera VP- a aquellas pacientes que no obtuvieron VP+ como aquellas que obtuvieron variante de significado incierto. En la tabla 1, se describen la distribución de paciente según el grupo y las variables analizadas.

Tabla 1. Distribución de pacientes según el grupo y las variables analizadas.

| Variables | Total (N=97) N (%) | VP+ por total de variable n (%) | VP+ (n=32) n (%) | VP- (n=65) n (%) | p-valor |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Tipo de estudio | | | | | |
| BRCA 1 y 2 | 61 (62.9) | 22 (36.1) | 22 (68.7) | 39 (60.0) | |
| Panel | 36 (37.1) | 10 (27.7) | 10 (31.3) | 26 (40.0) | |
| Edad (media ± DE) | 40.5 ± 10.1 | | 40.5 ± 10.9 | 40.5 ± 9.8 | 0.992 (0.10) |
| Edad | | | | | |
| Menor a 50 | 76 (78.4) | 22 (28.9) | 22 (68.8) | 54 (83.1) | 0.107 |
| 50 años o más | 21 (21.6) | 10 (47.6) | 10 (31.2) | 11 (16.9) | |
| Antecedente familiar | | | | | |
| Ca Mama | 60 (61.8) | 27 (45) | 27 (84.3) | 33 (50.8) | 0.001 |
| Ca Ovario | 15 (15.4) | 10 (66.7) | 10 (31.2) | 5 (7.7) | 0.003* |
| Otro antecedente | 4 (4.1) | | 2 (6.3) | 2 (3.1) | 0.459 |
| Estructura familiar limitada | 21 (21.6) | 10 (47.6) | 10 (31.25) | 11 (16.9) | 0.107 |
| Histología | | | | | |
| Ductal | 84 (86.6) | 29 (34.5) | 29 (90.6) | 55 (84.6) | |
| Alto grado | 28 (33.3) | 14 (50) | 14 (48.2) | 14 (25.5) | 0.034 |
| Otra | 13 (13.4) | 3 (23.1) | 3 (9.4) | 10 (15.4) | 0.414 |
| Tamaño tumoral (mm) (media ± DE) | 29.6 ± 18.1 | | 32.6 ± 20.9 | 28.2 ± 16.5 | 0.261 |

P-valor asociado a prueba Chi-cuadrado de independencia o t-Student de igualdad de medias.

** La prueba puede no tener validez debido a que no cumple las condiciones el tamaño de muestra*

mm: milímetros; DE: desvío estándar.

Edad al diagnóstico de CMTN

De las mujeres VP+, 84.3% (n:27) fue diagnosticada con cáncer entre los 30 y 57 años. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las edades medias ($p=0.99$) para ambos grupos, como así tampoco para las desviaciones estándares correspondientes ($p=0.10$). Cuando se analizaron en menores a 50 años y mayores o iguales de 50 años, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre las categorías de edad y el resultado del test, ($p=0.107$). Ver Tabla 1. Se testearon 3 pacientes mayores de 60 años (62, 63 y 77 años), en este caso, porque tenían antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, y todas arrojaron resultado negativo. Analizando las edades en grupos etarios decenales, no se halló una relación estadísticamente significativa entre las categorías de edad y el resultado del test, ($p=0.119$). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Resultado del test según grupo etario.

| Grupo etario | Total (N=97) N (%) | VP+ (n=32) n (%) | VP- (n=65) n (%) |
|--------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| 20 a 29 años | 10 (10.3) | 5 (15.6) | 5 (7.7) |
| 30 a 39 años | 43 (44.3) | 12 (37.5) | 31 (47.7) |
| 40 a 49 años | 23 (23.7) | 5 (15.6) | 18 (27.7) |
| 50 a 59 años | 18 (18.6) | 10 (31.3) | 8 (12.3) |
| 60 a 69 años | 2 (2.1) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 70 a 79 años | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

Antecedentes familiares

En el grupo de pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, obtuvieron VP+ el 45.0%, mientras que en el grupo sin antecedentes familiares de cáncer de mama sólo un 13.5%. Mientras que aquellas pacientes VP+, 84.3% presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama.

En el caso de antecedentes familiares de cáncer de ovario, un 66.7% presentó VP+ y sólo el 26.8% de quienes no tenían antecedentes.

Sólo 4 pacientes presentaron otro tipo de antecedente oncológico personal. Dos pacientes (50%) obtuvieron VP+ y otras dos VP-. En el grupo VP+ ambas refirieron cáncer de ovario, en el grupo VP- una cáncer de ovario y la otra cáncer de tiroides.

Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$).

Estructura familiar limitada

Un total de 21 pacientes refirieron estructura familiar limitada. De estas 21, un 47.6% (n:10) obtuvo VP+, representando 31.2% del total de VP+. De aquellas que no refirieron estructura familiar limitada, el 28.9% obtuvo VP+. Esta diferencia en los porcentajes no resulta estadísticamente significativa ($p=0.107$).

Histología

Un 86.6% presentaron al diagnóstico carcinoma de tipo ductal "sin especificar tipo" (NOS). De ellas, un 34.5% obtuvo VP+. De las restantes pacientes, un 23.1% obtuvieron VP+. No se halló una relación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el resultado del test ($p=0.414$).

Dentro de las pacientes con cáncer de mama invasor tipo NOS, un 33.3% presentó carcinoma de alto grado nuclear, dentro de este subgrupo, un 50% obtuvo VP+, mientras que en el grupo que no tenía carcinoma de alto grado, sólo el 26.8% arrojó VP+. Esta diferencia en los porcentajes resulta estadísticamente significativa ($p=0.034$).

Tabla 3. Tamaño de tumor (mm) según resultado del análisis molecular.

| Resultado | Mínimo | Media | DE | Máximo |
|-----------|--------|-------|------|--------|
| VP+ | 12 | 32.6 | 20.9 | 120 |
| VP- | 8 | 28.8 | 16.5 | 100 |
| General | 8 | 29.6 | 18.1 | 120 |

Tabla 4. Variantes patogénicas.

| BRCA1 | BRCA2 | PALB2 |
|------------------------|--------------------|-------------|
| c.66dupA | c.3860dupA | c.1653T>A |
| c.68_69delAG (n:2) | c.5851_5854delAGTT | c.1838delA |
| c.131G>T (n:2) | c.8463dupT | c.8463dupT |
| c.181G>T | c.8633-1G>A | c.8633-1G>A |
| c.190T>C | | |
| c.191G>A | | |
| c.302-1G>A | | |
| c.546G>T | | |
| c.843_846del | | |
| c.3001G>T | | |
| c.3257T>G | | |
| c.3756_3759delGTCT | | |
| c.3841C>T | | |
| c.4117G>T | | |
| c.4128_4129delAA (n:2) | | |
| c.4675+2T>A | | |
| c.4327C>T | | |
| c.5553C>G | | |
| c.4096+1G>A | | |
| c.3120G>T | | |
| c.4484G>T | | |
| c.3485delA | | |
| c.798_799del | | |

Nomenclatura ACGM 2015.

Tamaño tumoral

La media general fue de 29.6 mm con una desviación estándar de 18.1mm. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los tamaños promedio entre los grupos VP+ vs VP- ($p=0.261$). Ver Tabla 3.

Estadío clínico

Teniendo en cuenta el estadio clínico según TNM, del total de pacientes con estadio I un 27.6% resultó VP+. Un 31.8% de las pacientes con estadio IIA resultaron VP+, y un 28.6% de las pacientes con estadio IIIA resultaron VP+. El 50% de las pacientes con estadio IIB y IIIB resultaron VP+ y sólo 1 presentó estadio IV obteniendo VP- para el test.

Variantes patogénicas

De las pacientes testeadas VP+, 26 lo fueron para BRCA1 (81.3%), cuatro para BRCA2 (12.5%) y sólo dos para PALB2 (6.2%). Ver Tabla 4.

Del total de pacientes VP+ para BRCA1, 73.1% tenían menos de 50 años, opuesto al grupo de pacientes VP+ para BRCA2, el 75% tenían 50 años o más.

De las pacientes VP+ para BRCA1, un 88.5% presentó antecedentes familiares de cáncer de mama y un 75% presentaba antecedentes en el grupo VP+ para BRCA2.

El tamaño tumoral promedio en el grupo de pacientes VP+ para BRCA1 fue de 31.2mm con una desviación de 14mm. En el grupo de pacientes VP+ para BRCA2 la media fue de 50.2mm con una desviación de 47.4mm. No se halló una diferencia estadísticamente significativa para los tamaños promedios pero sí para las variancias ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, presentamos, en nuestro conocimiento, la serie más grande de pacientes con CMTN analizadas con estudios genéticos en Argentina. En el 33% de las pacientes se obtuvieron VP+ en el estudio molecular, lo cual demuestra la importancia de la indicación del testeo en este grupo de mujeres. De éstas, el 81.3% lo fueron para BRCA1, el 12.5% para BRCA2 y el 6.2% para PALB2, lo cual evidencia la asociación entre VP+ del gen BRCA1 y el CMTN, aunque también subraya la importancia de ampliar el espectro de genes a estudiar en estas pacientes. Así mismo, la alta prevalencia de VP+ en BRCA asociado a CMTN, concuerda con las publicaciones realizadas en poblaciones no argentinas.¹⁰

Con respecto a la edad al diagnóstico del cáncer de mama, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con VP+ y VP-. Las mujeres con CMTN tienen en promedio una edad de diagnóstico más temprana cuando se compara con el resto de los subgrupos como los luminales o HER2+.¹¹

Una de las limitaciones de nuestro trabajo, probablemente relacionado al tamaño muestral, es que no permitió evaluar diferencias en la prevalencia de VP+ entre mujeres mayores y menores de 50 años.

Múltiples estudios identificaron subgrupos en los que la prevalencia de VP+ BRCA1 y BRCA2 es suficiente para justificar la realización de las pruebas (como las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años, cáncer de ovario seroso papilar, cáncer de mama en el hombre e individuos de ascendencia judía Ashkenazi con cáncer de mama y ovario).^{10,12}

Las guías del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina recomiendan el estudio de BRCA1 y BRCA2 para pacientes que reúnen criterios de cáncer de mama y ovario hereditario o con CMTN diagnosticado antes de los 60 años. Sin embargo, la recomendación de estudiar otros genes no está realmente establecida porque aún no está determinado el riesgo de padecer un CMTN asociado con VP+ en otros genes de predisposición.¹³ En concordancia con la indicación de estudiar pacientes con CMTN menores de 60 años, la mayoría de las pacientes testeadas en nuestro estudio, desarrollaron cáncer antes de los 60 años. Sólo se testearon 3 pacientes mayores de 60 años (62, 63 y 77 años), en este caso, porque tenían antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, y todas arrojaron resultado negativo.

Se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y el resultado del test ($p=0.001$), es decir, la presencia de antecedentes familiares aumenta la probabilidad de resultado positivo. En un estudio con más de 1800 mujeres con CMTN, las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y cáncer de ovario, fueron relacionadas con VP+ en el gen BRCA1 (50%; $p<.001$) y (18%; $p<.001$), respectivamente; mientras que las BRCA2 sólo estuvieron en relación con el antecedente familiar de cáncer de ovario. Sin embargo, aquellas mujeres con VP+ en genes no-BRCA, no fueron asociadas significativamente con una historia familiar de cáncer de mama u ovario. Por esto, muchas pacientes con VP+ en genes de predisposición para CMTN pueden no ser identificadas por su historia familiar.¹⁰ En nuestra serie, evaluamos como uno de los criterios de testeo la “estructura familiar limitada” (EFL), y en estas pacientes, si bien el resultado no fue estadísticamente significativo comparado entre pacientes VP+, encontramos proporcionalmente más VP que el total de nuestra serie (47.6 vs 33%), lo que subraya la importancia de este criterio de evaluación para seleccionar candidatas a testeo. En el estudio que confirmó la utilidad de este criterio, la EFL fue un predictor de resultado positivo (odds ratio, 2.8; IC 95%, 1.19-6.73).⁹ Esto es consistente también con la herencia autosómico dominante de variantes que tienen expresión limitada por el sexo.

Al analizar el tamaño del tumor, la media general fue de 29.6 mm con una desviación estándar de 18.1mm entre las pacientes VP+, no encontramos diferencias significativas en el tamaño tumoral al diagnóstico de cáncer ($p=0.261$). En este punto, la evidencia actual no es concluyente, ya que un metaanálisis indicó que las pacientes portadoras de VP en BRCA1, presentaron al diagnóstico, un tamaño tumoral superior al de las BRCA2 y a las pacientes VP-.¹⁴ Otros estudios han reportado que el tamaño tumoral no fue significativamente diferente entre los tumores en BRCA1 y los tumores en BRCA2 portadoras de VP.^{15,16}

Encontramos una asociación entre el alto grado tumoral y VP+. En un estudio que incluyó 1824 mujeres con CMTN, las pacientes VP+ presentaron tumores de mayor grado que las pacientes VP- ($p 0.001$). Aunque el 83% (1117 de 1351) de todos los CMTN con datos de histología fueron grado 3, esto aumentó al 94% (105 de 112) para los portadores de BRCA1 ($p.001$) y al 90% (35 de 39) para los portadores de BRCA2 ($p 0.35$); sin embargo, esto disminuyó ligeramente al 82% (37 de 45) para CMTN en portadoras de VP no BRCA1-2 ($p 0,84$).¹¹

El estudio genético germinal de pacientes CMTN utilizando paneles de genes (extendido), es ahora una práctica común, relacionado a la evolución de las plataformas de análisis, y la identificación de genes de predisposición distintos a BRCA1-2 puede ser del orden del 5% de las pacientes CMTN no seleccionadas por edad al diagnóstico o por historia familiar¹⁷, pero se necesita una mayor comprensión de estos genes que conduzca a un mejor manejo clínico de las personas en riesgo o diagnosticadas con este subtipo molecular. Entre estos genes de predisposición al CMTN, sólo BRCA1 ha sido determinado como gen de susceptibilidad, aunque VP de BARD1, BRIP1, PALB2 y RAD51C y D han sido reportadas en relación a CMTN y a otros subtipos moleculares.¹⁸ En nuestra serie sólo un tercio de las pacientes se testearon con panel extendido para cáncer de mama hereditario. Esto está relacionado a la disponibilidad de paneles en nuestro medio durante la evaluación de las pacientes mediante estudios genéticos a través del tiempo, lo que puede haber limitado el hallazgo de VP+ en genes no-BRCA.

Estos hallazgos sugieren que los criterios para estudiar pacientes con CMTN deberían expandirse para incluir pruebas de todos los genes, independientemente de la edad al diagnóstico y la historia familiar de cáncer.¹³

Aunque las pruebas basadas en paneles pueden identificar a las mujeres no afectadas con mayor riesgo de CMTN y otros tipos de cáncer que pueden beneficiarse de las estrategias de evaluación de riesgos, las pruebas genéticas también pueden identificar a las personas que pueden beneficiarse de estrategias terapéuticas específicas, lo cual nos indica que el análisis molecular cumple los criterios aceptados de “biomarcador”, al mismo nivel por ejemplo, que el dosaje del receptor estrogénico.¹⁹

Encontramos como predictores de mayor probabilidad de resultado positivo, edad al diagnóstico menor a 50 años, presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, presencia de alto grado nuclear en la muestra de biopsia. Así mismo, demostramos que el criterio “estructura familiar limitada”, se puede aplicar a las pacientes de nuestro medio.

En definitiva, el análisis molecular de las pacientes con CMTN debería considerarse práctica estándar al menos en este subgrupo, en vista de que el resultado puede direccionar no sólo estrategias preventivas, con el objetivo de disminuir incidencia de segundos primarios u otros tumores como cáncer de ovario, sino también porque podría seleccionar candidatas a beneficiarse con medicación específica.

Como conclusión, encontramos un alta prevalencia de VP+ en una serie de pacientes con CMTN, particularmente en mujeres con tumores de alto grado, premenopáusicas al diagnóstico y con antecedentes familiares de cáncer de mama /ovario.

REFERENCIAS

1. The global cancer observatory. Globocan, 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer 2020, World Health Organization. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-factsheet.pdf> ◀
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938-48. ◀
3. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5):e1000279. ◀
4. Comen E, Davids M, Kirchoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to «triple-negative» breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):185-90. ◀
5. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2014;16(11):830-7. ◀
6. Núñez LM, Cólica V, Valdez R, Telias D, Schenone G. Aseoramiento Genético en Oncología. Manual Para la Práctica Clínica. [Internet]. Ministerio de Salud Argentina. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud?field_problema_target_id=40&field_soporte_target_id=129&title= ◀
7. Nuñez LM, Pesce V, Viniegra M, Buffa R, Tabares G. Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar [Internet]. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación | Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/pautas-para-la-deteccion-y-estudio-de-casos-con-alto-riesgo-de-cancer-de-mama-heredo> ◀
8. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):380-91. ◀
9. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*. 2007;297(23):2587-95. ◀ ◀
10. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(5):1082-9. ◀ ◀
11. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(12):683-92. ◀ ◀
12. Hartman A-R, Kaldate RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(11):2787-95. ◀
13. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):855-62. ◀ ◀
14. Chen H, Wu J, Zhang Z, et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9:909. ◀
15. Xu J, Wang B, Zhang Y, Li R, Wang Y, Zhang S. Clinical implications for BRCA gene mutation in breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2012;39(3):3097-102. ◀
16. Yu J-H, Lee JW, Son BH, et al. Characteristics of BRCA1/2 Mutation-Positive Breast Cancers in Korea: A Comparison Study Based on Multicenter Data and the Korean Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer*. 2014;17(2):129-35. ◀
17. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11. ◀
18. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-30. ◀
19. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet*. 2011;130(1):3-14. ◀

DEBATE

Dr. Billinghamurst: ¿Qué hicieron de distinto después, cuando les dio positivo? ¿Qué conducta cambiaron? ¿Cuál fue el procedimiento específico que hicieron para estas pacientes?

Dr. Soso: Eso habla un poco más del seguimiento. Este no es un trabajo de seguimiento, es un trabajo de corte transversal. El 100% de las pacientes recibieron mastectomía y todas mastectomía bilateral. Si usted se refiere a eso, esta es la respuesta.

Dr. Billinghamurst: Era un dato para saber. ¿Pero no les cambió después? ¿En el ovario, no le hicieron nada?

Dr. Soso: No es parte del trabajo, pero todas las pacientes con el diagnóstico de la variante patogénica, luego de la paridad cumplida, también realizaron salpingooforectomía bilateral.

Dr. Terrier: El trabajo ya tiene un tiempo ¿no? Quería preguntarte sobre lo que ustedes llaman ahí, estudio extendido, que son doce genes. Lo que yo veo, de pacientes propios, que no los asesoro personalmente si no que lo hace el especialista del equipo, es que en la actualidad, prácticamente a todas las pacientes se les hace un test de 30 genes. ¿Cómo se manejan hoy en día, si bien eso no es de este trabajo?

Dr. Soso: Entre fines del año pasado y este año han salido estudios de muchísimas pacientes. Hoy en día tenemos más genes. Este estudio que realizamos es hasta diciembre de 2019, pero se han ido agregando genes como el BRAD51C y el 51D, entre otros. Pero siempre teniendo en cuenta el patrón fenotípico, y más si hay antecedentes de cáncer hereditario. Por eso es importante que todas las pacientes, más allá de tener un cáncer de mama triple negativo y la indicación de un test genético, que sean evaluadas en un consultorio de asesoría genética.

Dr. Cassab: Esta consulta no es del alcance de tu trabajo, parece que te preguntamos todas cosas que no están. Pero me gustaría saber, si afuera del trabajo, en pacientes jóvenes, con antecedentes familiares (hablo de jóvenes menores de 40 años), con cáncer de mama y que son HER o luminales ¿Piden los estudios, los paneles?

Dr. Soso: Habitualmente lo que indicamos es la consulta de asesoramiento. Después, nuestro especialista, el Dr. Tabares, decide si se realiza el test. Es una indicación de asesoramiento genético la que usted menciona. La realidad es que en muchas de estas situaciones, los test genéticos son negativos. Pero lo primordial es la consulta de asesoramiento genético y que luego el genetista haga su evaluación de acuerdo a todo el árbol genealógico.

Dr. Cassab: A todo el árbol genealógico. A los redondeles y los cuadrados.

Dr. Soso: Exactamente.

Dr. Cassab: Bueno, muchas gracias, Dr. Soso.

SESIÓN CIENTÍFICA

Dres. Linda Collell¹, María Guillermina Améstica², José Retamozo Cáceres³, Ángela María Avegno⁴, Graciela Victoria Durand⁵, Carmelo Franco Delia⁶, Martín Méndez⁷, Melisa Calvo⁸, Nicolás Ezequiel Marcaida⁹, Sergio Nicolás Zacharonok¹⁰, Duarte Oscar Daniel¹¹, Sebastian Marciano¹¹, Vanina Laura Pagotto¹², Jorge Alberto Bustos¹³

1 Tocoginecóloga. Residente post básica de Mastología. Unidad de Mastología Htal. Santojanni.

2 Tocoginecóloga. Médica Mastóloga Acreditada por la Soc. Arg. de Mastología. Jefe de División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

3 Tocoginecólogo. Médico Mastólogo Acreditado por la Soc. Arg. de Mastología. Director de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Coordinador Docente del Curso Bial Metropolitano de Acreditación en Mastología. Jefe de Unidad Ginecología del Htal. Gral. Santojanni.

4 Tocoginecóloga. Especialista en Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

5 Especialista en Cirugía General y Ginecología. Miembro Adherente de la Soc. Arg. de Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Santojanni.

6 Especialista en Tocoginecología y Ultrasonografía a cargo de Intervencionismo Mamario de la Unid. de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Médico de la Div. Ginecología del Htal. Santojanni.

7 Especialista en Tocoginecología y Oncología Clínica Ex Fellow de Cirugía Oncológica en Ginecología del Htal. Marie Curie. Médico de la División Ginecología del Htal. Gral. Santojanni.

8 Especialista en Cirugía General del Hospital Cesar Milstein y Especialista en Mastología.

9 Especialista en Anatomía Patológica del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

10 Médico residente de Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos Santojanni.

11 Especialista en Oncología Clínica ex jefe del Serv. de Oncología del Htal. Gral. Santojanni.

12 Médica del Htal. Italiano de Buenos Aires miembro del Departamento de Investigación.

13 Especialista en Hepatología del Htal. Italiano de Bs. As. miembro del Dto. de Investigación.

14 Especialista en Ginecología y Mastología. Co-Director de la Unid. Mastología del Htal. Gral. Santojanni. Ex Jefe de la Div. Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

Correo electrónico: linda_collell@hotmail.com

Variabilidad fenotípica entre biopsia por punción y biopsia definitiva postneoadyuvancia

RESUMEN

Objetivo

- Comparar los resultados de inmunohistoquímica entre la biopsia por punción al momento del diagnóstico y el tumor residual de la pieza quirúrgica luego del tratamiento neo adyuvante en tumores luminales, HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico 2), y triple negativo de pacientes tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni, Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
- Evaluar si existe repercusión en la decisión terapéutica.

Material y método

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neo adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Santojanni entre julio de 2014 y julio 2019. Se incluyeron solo pacientes que presentaran tumor residual en la pieza quirúrgicas. La variable principal analizada

fue el resultado de la IHQ de la biopsia de diagnóstico y de la pieza quirúrgica luego de la neoadyuvancia. Se midió la expresión del RE, RP, Her2neu y del Ki67.

Conclusiones

En nuestro estudio observamos una variación de los resultados cuando comparamos entre la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en el 27% de las 51 pacientes incluidas. Dicha variación podría modificar el enfoque terapéutico los en un número significativo de pacientes. Se necesitarían estudios con mayor número de pacientes para verificar nuestros hallazgos los cuales podrían tener importantes implicancias en la práctica diaria.

Palabras Clave

Cáncer de mama, neoadyuvancia, variabilidad fenotípica

ABSTRACT

Objective

- Analyze the variation in immunohistochemistry between the biopsy and the residual tumor of the surgical piece after neoadjuvant treatment in luminal, Her2 Neu and triple negative tumors in patients treated in the mammary pathology service of the General Hospital of Acute Donation F. Santojanni.
- Assess whether there is an impact on the therapeutic decision.

Material and method

A retrospective cohort analytical study of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy was carried out in the Mastology Unit of Santojanni Hospital between July 2014 and July 2019. To be included in this study, patients had to be treated with neoadjuvant chemotherapy

and had residual tumor in the surgical specimen. The main variable was the IHC result of the diagnostic biopsy and the surgical specimen after neoadjuvant treatment. The expression of RE, RP, Her2neu and Ki67 was measured.

Conclusions

In our study, we observed a discordance in the results of the presurgical biopsy and the pathological anatomy of the surgical specimen in at least one biomarker in 27% of the 51 patients. This could modify adjuvant treatments in a significant number of patients. Studies with a larger number of patients would be needed to verify our findings, which could have important implications in daily practice.

Key words

Breast cancer, neoadjuvant, phenotypic variability

INTRODUCCIÓN

En 1970, en Milán, se realizaron los primeros estudios sobre quimioterapia neo adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado inoperables; observándose que la mitad de los tumores se tornaron operables. A partir de esto surgió la idea de administrar agentes quimioterapéuticos previos a la cirugía (quimioterapia preoperatoria o quimioterapia neo adyuvante) con el objetivo de mejorar la tasa de respuesta en las pacientes, en comparación con la administración del mismo tratamiento luego de la intervención quirúrgica (quimioterapia adyuvante).¹

En 1980 se comenzó a aplicar esta metodología en pacientes con estadios iniciales. Los primeros estudios clínicos tenían como objetivo determinar si el tratamiento sistémico de inicio resultaba superior en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.² El primer estudio con un amplio número de pacientes fue el NSABP-B18, en el que se comparaban cuatro ciclos de antraciclinas en neo adyuvancia y el mismo esquema en adyuvancia. Se observó que en el 80% de las pacientes el tamaño tumoral se redujo, hubo un aumento del porcentaje de respuesta clínica completa (36%) y

de respuesta patológica completa (RPC) (26%) en el grupo con quimioterapia neoadyuvante.³ Otro estudio fue el EORTC, en el que las pacientes se aleatorizaban a 4 ciclos de 5FU – epirrubicina – ciclofosfamida (FEC) como tratamiento neoadyuvante versus adyuvante. En este estudio, también se demostró que una RPC se asociaba a una mejor supervivencia.⁴ Los resultados que obtuvieron fueron similares en los 2 grupos: tanto en supervivencia global (SVG), supervivencia libre de enfermedad (SVL) y la recaída loco regional, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Se demostró que 3 ciclos de antraciclinas en esquema neo adyuvante o adyuvante no presentan diferencias en SVL ni SVG, aumentando el número de cirugías conservadoras con aceptable control local. Teniendo en cuenta estos beneficios, se concluyó que los principales objetivos de la quimioterapia neo adyuvante son: conseguir disminuir el tamaño tumoral, mayor posibilidad de realizar cirugías conservadoras, control temprano de la enfermedad micrometastásica y la posibilidad de testear la quimiosensibilidad del tumor in vivo.

En la actualidad se ha observado que, muchas veces, la quimioterapia modifica la expresión de los receptores hormonales y del Her2 Neu en los tumores con lesión residual. Este cambio de fenotipo en las células tumorales residuales podría modificar la decisión sobre el tratamiento adyuvante posterior. Es importante saber que existe escasa evidencia científica con respecto a este cambio de fenotipo, y se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

Por lo tanto, en este estudio, nos propusimos comparar los resultados de inmunohistoquímica entre la biopsia por punción y el tumor residual de la pieza quirúrgica luego del tratamiento neo adyuvante en pacientes tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, de cohorte, retrospectivo de las pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Santojanni entre julio de 2014 y julio 2019.

Para ser incluidas en este estudio las pacientes debían ser tratadas con quimioterapia neo adyuvante y tener tumor residual en la pieza quirúrgica. Las biopsias fueron realizadas con punción histológica

core con aguja de 14 G bajo guía ecográfica, tomándose como mínimo 5 muestras por lesión. Fueron excluidas aquellas pacientes que obtuvieron respuesta patológica completa (RPC). Del total de 278 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en dicho periodo, 69 realizaron neoadyuvancia y 51 fueron incluidas en nuestro trabajo.

La clasificación de los fenotipos utilizada fue:

- Luminal A: RE mayor 1%, RP mayor 20%, HER2 +/-, KI 67 menor 20%
- Luminal B: RE mayor 1% RP menor 20% HER2 +/-, KI67 mayor 20%
- TN: RE menor 1%, RP menor 1% HER2 -
- HER2 puro: RH -, HER2 +

La variable principal fue el resultado de la IHQ de la biopsia de diagnóstico y de la pieza quirúrgica luego de la neoadyuvancia. Se midió la expresión del RE, RP, Her2neu y del Ki67. Otras variables analizadas fueron la edad, tipo histológico, grado histológico, TNM pre neoadyuvancia, tratamiento neo adyuvante y respuesta patológica.

Valoración de la respuesta al tratamiento

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santojanni se utilizaron las guías de recomendación ASCO/CAP (Sociedad Americana de Oncología Clínica/ Colegio Americano de Patólogos) de 2010 que consideran positivos aquellos tumores con igual o mayor al 1% de células tumorales marcadas y negativos aquellos con menos del 1% y para el HER2 Neu la interpretación del score se realizó sobre la base del score 0 y 1+ (negativos), 2+ (indeterminado) y 3+ (positivo). En los casos indeterminados, se realizó FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).⁵⁻⁶ Se utilizó el equipo de inmunohistoquímica automatizado marca Ventana, modelo es el Benchmark GX.

Para valorar la respuesta patológica a la neoadyuvancia utilizamos la 8va edición de TNM en la cual luego de neoadyuvancia se agrega el prefijo "y" tanto en la valoración clínica como patológica: ycT o ypT; y aclara que "ypT" sólo se utiliza para medir el tamaño tumoral concluyendo que una RPC es igual a ypT0 ypN0 / ypTis ypNo.⁷

En la valoración del lecho tumoral se utiliza el índice RCB (Residual Cancer Burden)⁸ cuyas variables a consignar son: diámetro mayor y menor del lecho tumoral, porcentaje de células tumorales infiltrantes, porcentaje de celularidad tumoral de carcinoma intraductal, número de ganglios totales, número de ganglios positivos y tamaño de

la metástasis mayor. Esos valores se colocan en la página web de MD Anderson para calcular el índice. Los resultados son:

- RCB-0: Respuesta patológica completa (RPC)
- RCB-1: Lesión residual mínima. Respuesta parcial mayor.
- RCB-2: Respuesta no deseada. Respuesta parcial menor.
- RCB-3: Lesión residual extensa. Quimiorresistencia

En cuanto a la respuesta clínica e imagenológica valorada por la Unidad de Mastología utilizamos los criterios de respuesta de la OMS. Estos criterios de la OMS definen una respuesta parcial mayor como una reducción mayor o igual al 50% de la suma de los diámetros de la lesión principal, respuesta parcial menor cuando dicha reducción fue inferior al 50%, pero superior o igual al 30%. Se considera que una lesión es estable (EE) cuando no cumple los criterios expuestos como respuesta parcial ni progresión; y por último hablamos de progresión (PRO) en un aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de la lesión principal, aumento absoluto de 5mm de la suma de los diámetros, o la aparición de una nueva lesión, sea única o múltiple.

Tratamiento neo adyuvante

Respecto a los tratamientos neoadyuvantes fueron variando de acuerdo al año en que fueron realizados, debido al advenimiento de nuevas drogas:

- Luminales:
 - utilizaron AC por 4 ciclos cada 21 días más taxanos por 12 ciclos semanales.
- Her2 Neu:
 - Durante el año 2014 y hasta enero de 2015 se utilizó Antraciclinas más Ciclofosfamida, realizando el tratamiento con Trastuzumab solo de manera adyuvante.
 - A partir de noviembre de 2015 se utilizó Trastuzumab más Docetaxel.
 - Desde noviembre de 2017 se comenzó a utilizar el esquema dual con trastuzumab más pertuzumab acompañado con Docetaxel, y en el caso de Her2 Neu puros se sumaba el Carboplatino al esquema anterior.

• Triple Negativo:

- Hasta mediados del año 2019 se utilizó carboplatino más taxanos por 4 ciclos.
- Actualmente se realiza antraciclinas más ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos cada 21 días más taxanos por 12 ciclos.

Muestreo y análisis estadístico

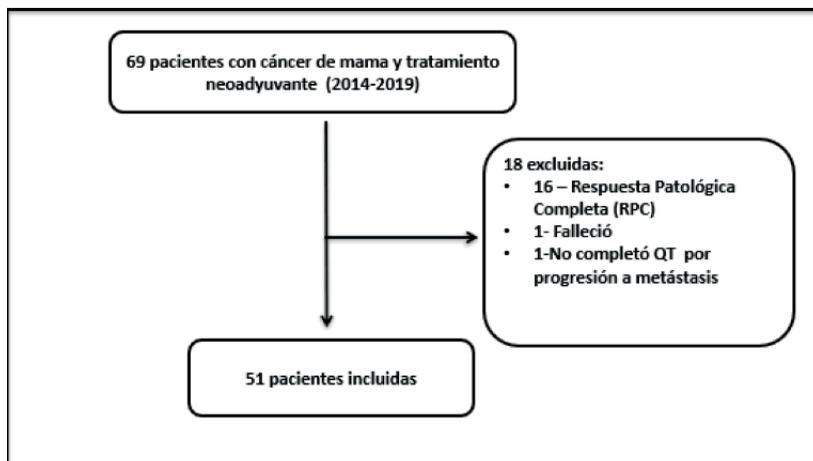
El muestreo fue consecutivo. Las variables numéricas se describen con mediana y percentiles 25%-75% y las variables cualitativas se describen con números absolutos y porcentajes.

Para evaluar los cambios antes y después de la neoadyuvancia en el tejido mamario se utilizó la prueba de McNemar, la cual es aplicable a los diseños antes-después en el cual cada sujeto sujeta como su propio control. En esta prueba se determina si los cambios son significativos mediante los pares discordantes. Se presentará mediante gráficos de barras las proporciones concordantes y discordantes para cada biomarcador. Se considera una p con valor $< 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el software Stata v14.

RESULTADOS

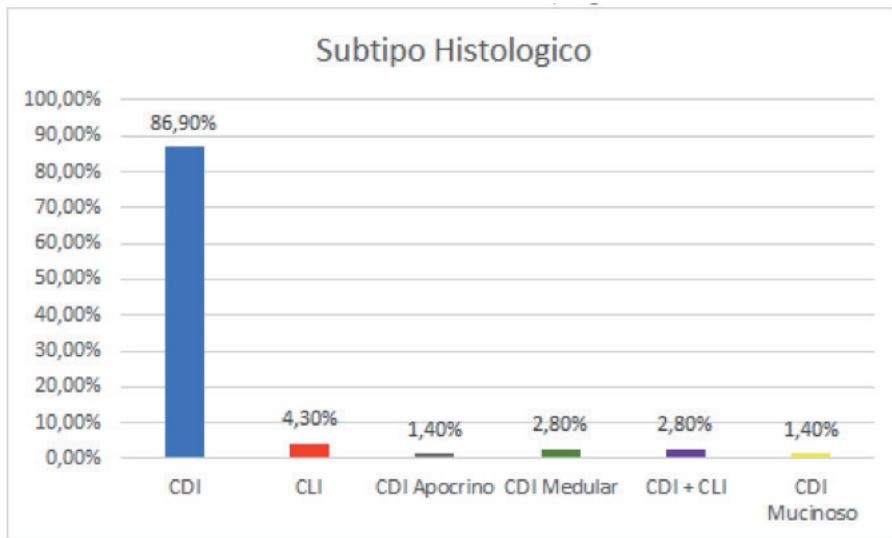
Características generales de las pacientes:

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes potencialmente incluíbles en el estudio.



La mediana de edad de las pacientes fue de 51 años (percentiles 25%-75%: rango 44-60). El subtipo histológico ductal infiltrante tipo NOS fue el más frecuente, estando presente en el 87% de las pacientes. Más del 90% de la población se presentaron como estadios IIA, IIB, IIIA o IIIB al momento del diagnóstico. Los grados histológicos 1, 2 y 3 fueron registrados en 2 (2,8%), 20 (28,9%) y 47 (68,1%) de las mujeres, respectivamente. De acuerdo al TNM 8va edición, se observó que más del 90% de la población

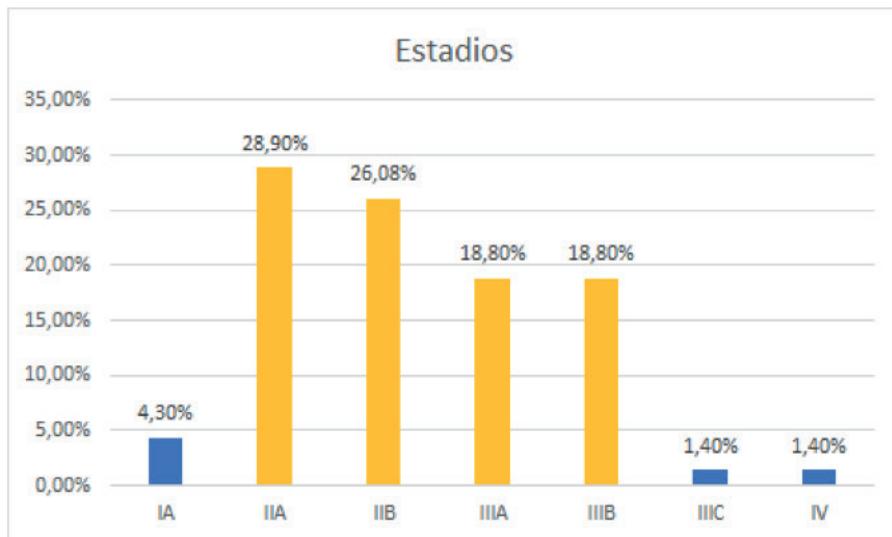
Figura 2. Subtipos histológicos en la población de estudio según la clasificación de los carcinomas invasores de mama – OMS (Organización Mundial de la Salud) 2012.



CDI: Carcinoma ductal invasor, CLI: Carcinoma lobulillar invasor.

presentó T2, T3 y T4B y el N1 fue lo más frecuente, presentando un 55% de las pacientes. Más detalle sobre estas características y el tipo de respuesta logrado se presentan en las figuras 2, 3, 4, 5 y tabla 1.

Figura 3. Estadios tumorales en la población de estudio.



CDI: Carcinoma ductal invasor, CLI: Carcinoma lobulillar invasor.

Figura 4. Grados histológicos tumorales en la población de estudio. Valoración de la respuesta al tratamiento.

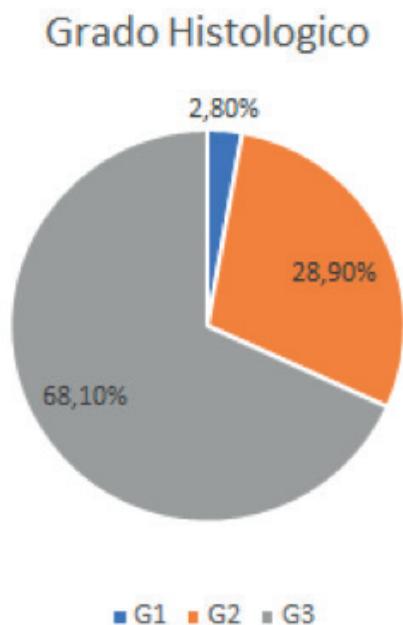


Figura 5. Tipo de respuesta en la población de estudio. (Residual Cancer Burden).

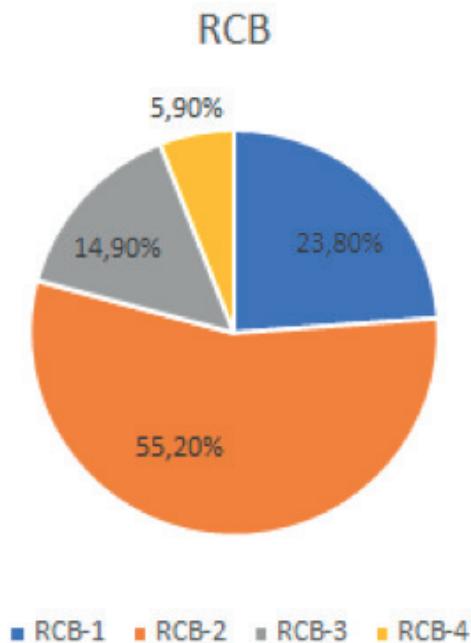


Tabla 1. TNM (8va edición) en la población de estudio.

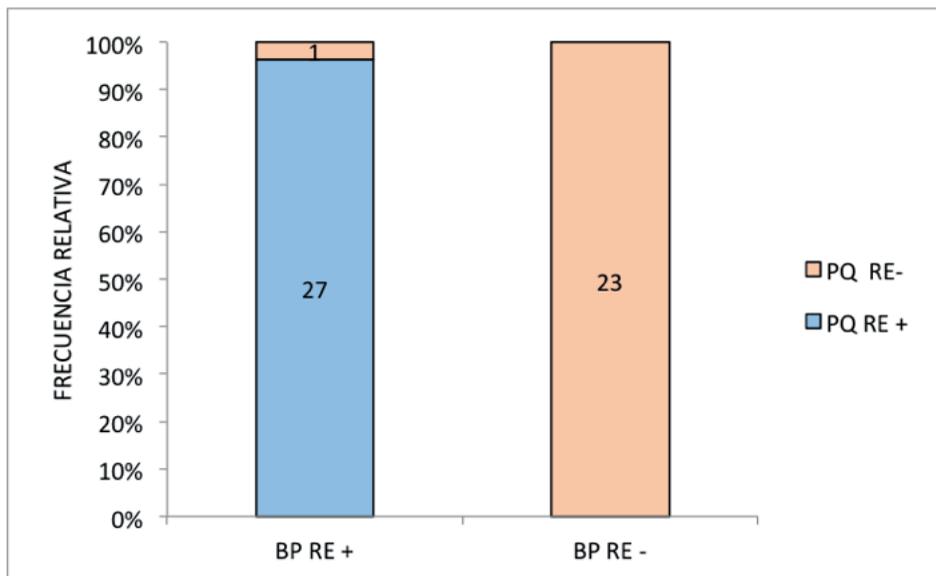
| T | Resultado |
|-----|-------------|
| T1C | 4 (5,7%) |
| T2 | 34 (49,2%) |
| T3 | 16 (23,1%) |
| T4B | 14 (20,2%) |
| T4D | 1 (1,4%) |
| N | |
| N0 | 26 (37,6%) |
| N1 | 38 (55,07%) |
| N2 | 4 (5,7%) |
| N3 | 1 (1,4%) |
| M | |
| M0 | 68 (98,5%) |
| M1 | 1 (1,4%) |

Variación entre biopsia y pieza quirúrgica:

Se observó variación en la inmunohistoquímica de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en 14 (27,4%) de las 51 pacientes evaluadas.

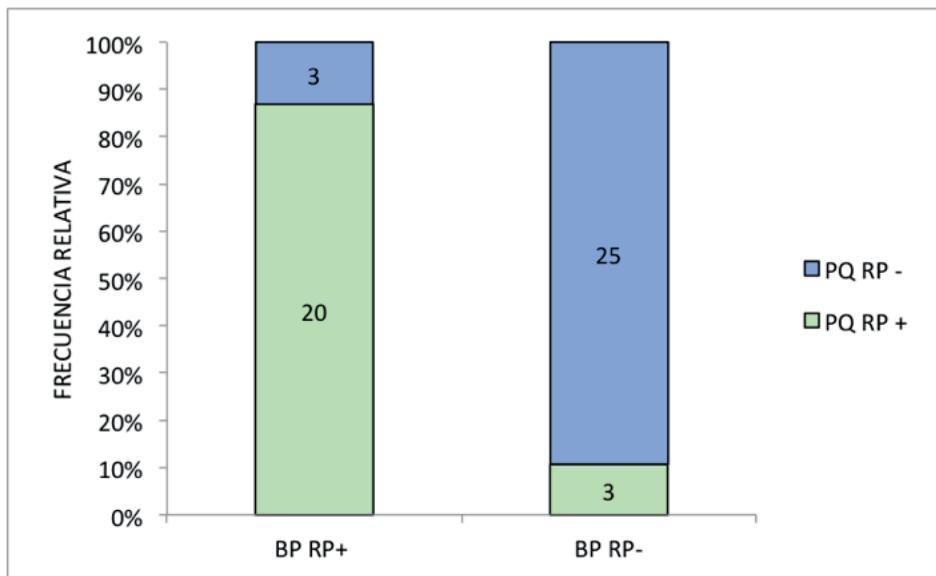
La variación en resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica para RE, RP, HER2 y Ki67 fue del 2%, 11,8%, 9,8% y 7,8%, respectivamente. En las figuras 5, 6, 7 y 8 se muestra la distribución de los resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica para cada biomarcador.

Figura 6. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor RE.



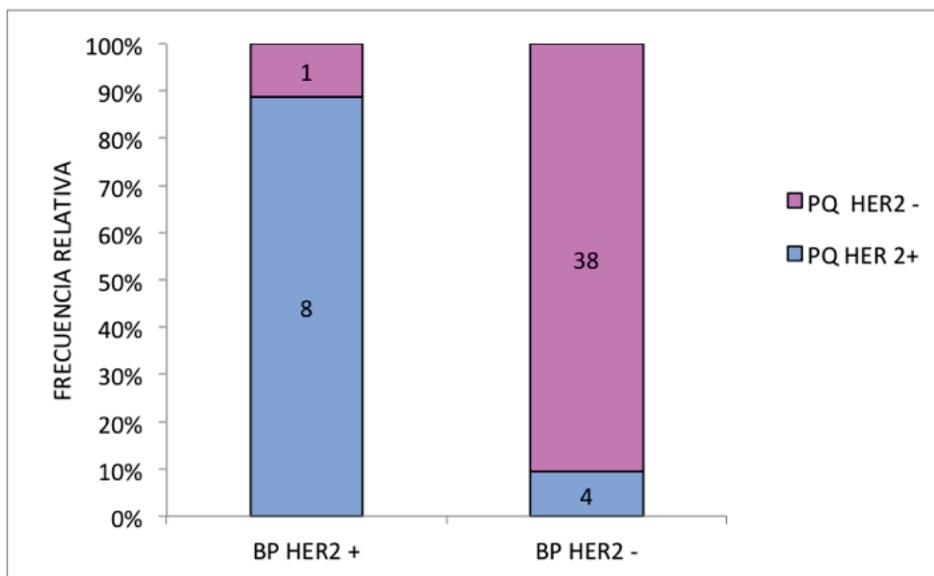
En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 28 mujeres presentaron RE positivo en la biopsia pre-quirúrgica sólo una presentó RE negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 23 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, ninguna presentó RE positivo en la pieza quirúrgica

Figura 7. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor RP.



En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 23 mujeres presentaron RP positivo en la biopsia pre-quirúrgica, 3 presentaron RP negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 28 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, 3 presentaron RP positivo en la pieza quirúrgica.

Figura 8. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor HER2.



En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 9 mujeres presentaron HER2 positivo en la biopsia pre-quirúrgica, 1 presentó HER2 negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 42 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, 4 presentaron HER2 positivo en la pieza quirúrgica.

Adicionalmente en la tabla 2 muestran los pares discordantes y concordantes para cada biomarcador.

Tabla 2. Descripción de los pares discordantes y concordantes para cada biomarcador. El p valor corresponde a la comparación entre los pares discordantes.

| Receptor | BP+/AP+ | BP+/AP- | BP-/AP- | BP-/AP+ | p valor |
|----------|------------|----------|------------|----------|---------|
| RE | 27/51=53% | 1/51= 2% | 23/51=45% | 0 % | 0,317 |
| RP | 20/51= 39% | 3/51= 6% | 25/51= 49% | 3/51= 6% | 0,999 |
| HER2 | 8/51= 16% | 1/51=2% | 38/51= 74% | 4/51= 8% | 0,179 |
| KI 67 | 32/51= 63% | 1/51= 2% | 15/51=29% | 3/51= 6% | 0,317 |

En cuanto al cambio de fenotipo se observaron los siguientes cambios entre biopsia prequirúrgica y anatomía patológica de la pieza quirúrgica:

- 1 luminal B - Triple negativo (1,96%)
- 4 lumbinales A - lumbinales B (7,84%)
- 3 lumbinales B - lumbinales A (5,88%)
- 1 HER2 luminal - luminal A (1,96%)
- 4 triple negativo - HER2 puro (7,84%)

Total de cambios de inmunofenotipo: 13 (25,4%)

Total de cambio de esquema adyuvante: 3 (5,8%)

- El cambio de esquema observado fue en la variación fenotípica de triple negativo a HER2 puro, agregando trastuzumab a los platinos.

Respuesta al tratamiento:

- Her2Neu positivo: 6 pacientes mantuvieron el estatus de Her2Neu, de estas últimas todas obtuvieron respuesta parcial mayor.

- Triple negativo: 15 pacientes que mantienen el estatus de triple negativo y de estas últimas obtuvimos respuesta parcial menor en 5 pacientes, respuesta parcial mayor en 6 pacientes, y en 4 obtuvimos estabilidad.

- Luminales: 24 pacientes mantuvieron su estatus de luminal, todas con respuesta parcial mayor.

DISCUSIÓN

Actualmente el tratamiento neo adyuvante es considerado como el tratamiento primario para el cáncer de mama localmente avanzado, pero hoy en día cada vez es más frecuente su uso en estadios iniciales, por ello es necesario analizar las variantes que pueden surgir luego de completar dicha terapia para poder brindar el mejor tratamiento adyuvante acorde a cada paciente posteriormente. Se han observado en algunos trabajos que hay variabilidad en la inmunohistoquímica post neoadyuvancia, y esta condición conlleva a realizar un tratamiento adyuvante diferente. El trabajo publicado con un número de pacientes representativo es el de Hirata y col.¹⁰ con un N= 368 en el cual se observa un 16% de conversión luego del tratamiento neo adyuvante y comparado con nuestro trabajo la discordancia total del estudio en al menos un receptor fue del 14%. En el caso del trabajo previamente citado las modificaciones más evidentes fueron en los receptores hormonales (RH) que consistían en una disminución de la expresión o directamente la conversión de positivo a negativo con los siguientes resultados: 30 (8,2%) pacientes con RH cambiaron

de positivo a negativo y 29 (7,9%) pasaron de negativos a positivos. En el caso del Her2 Neu 22 (6,0%) pacientes cambiaron de positivo a negativo y 13 (3,5%) pacientes pasaron de negativo a positivo. En nuestro trabajo se observó que sólo 1 paciente con RE positivo en la biopsia presentó RE negativo en la pieza quirúrgica y el 100% de las pacientes con RE negativo en la biopsia tuvieron RE negativo en la pieza quirúrgica. En el RP se obtuvo un 6% con cambio de estatus de positivo a negativo y 6% de negativo a positivo, y en el caso del Her2 Neu un 8% cambió de negativo a positivo, y el 2% cambió de positivo a negativo.

Otro trabajo más reciente, realizado en 2017, con un número total de 51 pacientes fue de la Dra. Jeannette Burton y col.¹¹ del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón de San Martín que estudió la variación de la expresión de receptores hormonales post neoadyuvancia. En sus resultados observaron que 34 pacientes se mantuvieron sin cambios, 4 (7,8%) positivizaron el RE y 5 (9,8%) positivizaron el RP. En cuanto a la negativización 4 (7,8%) el RE y 9 (17,6%) para el RP. Concluyeron que tuvieron un número reducido en los cambios en la expresión de RH, predominando dichos cambios en los RP.

Un estudio de 2006 en la ciudad de Pamplona, en los servicios de cirugía general y de anatomía patológica analizaron la modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y HER2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante¹², en el cual se incluyeron 20 pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante y se valoró el cambio de expresión entre la biopsia y la pieza quirúrgica, obteniéndose el siguiente resultado: positivización en RE con un total de 2 casos (10%), 2 casos (10%) para RP y 2 casos (10%) para HER2 y la negativización se produce en 2 casos (10%) para RE y 2 (10%) HER2; mientras que para progesterona se detecta en 7 casos (35%). A diferencia de nuestro estudio, en este se realizó un grupo control en el que se estudió la expresión de la inmunohistoquímica en 33 pacientes y compararon la biopsia con los resultados obtenidos de la pieza quirúrgica sin ningún tratamiento previo, es decir no realizaron neoadyuvancia y obtuvieron los siguientes resultados: no se evidencia ningún cambio en los RE, y para los RP se producen dos casos de positivización y 2 de negativización. Lo que se destacó fue el HER2, con 1 caso que positivizó y 7 casos que relativizaron. En este punto prestamos especial atención ya que en nuestro trabajo si bien tuvimos 4 pacientes que positivizaron, analizamos el interrogante de los factores que pudieron provocar esta variabilidad tomando en cuenta la heterogeneidad

tumoral dentro del desarrollo neoplásico, la fijación óptima de la biopsia por su menor tamaño y la variabilidad exclusiva de la técnica inmunohistoquímica, ya que como bien planteamos afecta directamente al tratamiento adyuvante.

El estudio indio realizado en 2016, sobre la discordancia entre RE y RP después de la quimioterapia neoadyuvante¹³, sobre un total de 78 pacientes de las cuales 9 tuvieron remisión patológica completa, 69 fueron evaluadas para la discordancia observando que 37 pacientes con RE positivos, 34 (91,9%) se mantuvieron como RE positivos y 3 (8,1%) cambiaron a negativos después de la quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, 32 pacientes con RE negativo, luego de la quimioterapia neoadyuvante, 29 (90,6%) permanecieron con RE negativo y 3 (9,4%) se convirtieron en RE positivo. Como resultado final hubo un total de 6 pacientes (8,7%) que tuvieron cambio en el estado del RE (discordancia RE) después de la quimioterapia neoadyuvante. En cuanto al RP, de los 37 pacientes RP positivos antes de la quimioterapia, 29 (78,4%) permanecieron positivos y 8 (21,6%) se volvieron negativos. De los 32 pacientes con RP negativo previa a la quimioterapia, 31 (96,9%) permanecieron negativos, mientras que 1 (3,2%) cambio a positivo. El cambio total en el estado de RP (discordancia de RP) después de la quimioterapia neoadyuvante fue en 9 pacientes (13,04%). Concluyeron que la tasa de discordancia total de RE y RP juntos es del 21,74%. Comparando los resultados de este último estudio con el nuestro, la tasa de discordancia total de RE y RP que nosotros encontramos fue de 13,8%, desglosando este resultado fue un 11,8% para RP y 2% para RE. La diferencia entre estos trabajos, es que el estudio mencionado no tiene en cuenta el cambio del Her2 Neu.

Por último, un estudio publicado en la Revista Argentina de Mastología en 2015, respecto de la variabilidad de los RH y del Her2 Neu postneoadyuvancia en el hospital Durand.¹⁴ Fueron evaluados 34 tumores previos al tratamiento neoadyuvante. En cuanto a los RE, 25 tumores fueron positivos (73,5%) y 9 (26,5%) negativos, de los RP 22 pacientes (74,7%) fueron positivos y 12 (25,3%) negativos. El Her2 fue positivo en 7 pacientes (20,6%) y negativo en 27 (79,4%). En este trabajo excluyeron los 7 casos con RPC, por lo tanto, se estudiaron 27 pacientes. Los RE en la biopsia core, 21 (77,8%) fueron positivos y 6 (22,2%) negativos. Al compararlos con la pieza quirúrgica, hubo 4 (14,8%) cambios de estatus: 3 tumores se negativizaron y 1 se positivizó, y con respecto a los RP en la biopsia core, 19 (70,4%) fueron positivos y 8 (29,6%) negativos, de estos se negativizaron en 3 casos y se positivizaron en 4, por lo tanto, hubo 7 pacientes (25,9%) cambios

de estatus. Cuando toman ambos receptores hormonales en conjunto (cambio de estatus de cualquiera de ellos o de ambos), 23 fueron positivos (85,2%) y 4 negativos (14,8%), cuando comparan el resultado post quimioterapia neo adyuvante se observan 5 (18,5%) cambios de estatus: 3 se negativizaron y 2 se positivizaron. Al analizar el Her2 Neu, 23 tumores (85,2%) fueron negativos en la punción y 4 (14,8%) positivos, con 2 cambios de estatus (7,4%): uno se positivizó y uno se negativizó. En el análisis estadístico se utilizó el coeficiente Kappa para establecer la concordancia. En nuestro estudio dado que la importancia residió en la discordancia entre el resultado de la biopsia y el de la pieza quirúrgica y esto implica que las mismas pacientes fueron evaluadas en dos puntos en el tiempo, el test de Kappa no sería adecuado y por esa razón se utilizó el test de Mc Nemar, a diferencia del estudio previamente citado.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio observamos una discordancia en los resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en el 27% de las 51 pacientes. Al ser los tumores heterogéneos desde su población celular uno de los aspectos que podría explicar estas variaciones, es que en la biopsia inicial analizamos una pequeña parte del tumor que puede no ser coincidente con el total de la mismo. Otro aspecto podría ser que la biología del tumor puede cambiar con el tratamiento y provocar la selección de células tumorales resistentes en el lecho tumoral residual. Si este fuera el caso Esto podría modificar los tratamientos adyuvantes en número significativo de pacientes. Se necesitarían estudios con mayor número de pacientes para verificar nuestros hallazgos los cuales podrían tener importantes implicancias en la práctica diaria

REFERENCIAS

1. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maubranc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66(1):119-29. ◀
2. M. Kaufmann, G. Von Minckwitz, R. Smith, V. Valero, L. Gianni, W. Eiermann, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 2600-2608. ◀
3. B Fisher 1, A Brown, E Mamounas, S Wieand, A Robidoux, R G Margolese, A B Cruz Jr, E R Fisher, D L Wickerham, N Wolmark, A DeCillis, J L Hoehn, A W Lees, N V Dimitrov. 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. 1997 Jul;15(7):2483-93. ◀
4. J. Van der Hage, C.J.H. Van de Velde, J.P. Julien, M. Tubiana-Hulin, C. Vandervelden, L. Duchateau. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19 (2001). ◀
5. ASCO/CAP recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* June 1, 2010 vol 28, 162784-2795. ◀
6. Hammond and Hicks. ASCO/CAP Her 2 neu Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications. *Arch Pathol Lab med*-Vol 139, August 2015, 970-971 (Editorials). ◀
7. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589. ◀
8. Yau C, van der Noordaa M, Wei J, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS5-01. Presented December 13, 2019. ◀
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247
10. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1529-36. ◀
11. Jeannette Burton, Marcos Liguori, Ezequiel Slutsky, Adriana Menocal, Diego Enrico, Mónica López, Adrián Hanois Servicio de Oncología Clínica, Hospital Interzonal Gral. de Agudos Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina. *ONCOLOGÍA CLÍNICA* 2017; 22: 28-31. ◀
12. A. Córdoba, M. Ederra, I. Ariceta, M.L. Gómez, M.A. Arrechea, P. De Llano y J.M. Martínez-Peñuela. Servicio de Cirugía General. Hospital de Navarra. Pamplona. sep./dic. 2006 ◀
13. Aravindh Sivanandan Anand and Sandeep Thekoot Velayudhan, Discordance of Estrogen & Progesterone Receptors After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer- an Indian Study. *Indian J Surg Oncol*. 2016 sep.; 7(3): 316–319. ◀
14. Josefina Pavón, Claudio Storino, Paula De Luca, Adrián Sancinnetto, María Inés Bianconi, Javier Casavilla, Paula Micone, Matías F. Amasino, Leticia Ramos, Andra Gersztejn, Alejandra M. García. Variabilidad de receptores Hormonales y Her2 post neoadyuvancia en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2015| volumen 34 | n° 125 ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quisiera hacer un par de comentarios. Los objetivos del trabajo eran observar la variación, eso está claro. Estuvo en el orden del 27% y tenía, como recién se decía en las conclusiones, un objetivo secundario, pero no menos importante, que era evaluar si existía una repercusión en la decisión terapéutica. No lo menciona en las conclusiones, pero en los datos me pareció ver que un 5,8% de triple negativos pasaron a HER2 puro, y en eso sí cambiaron. Es el número que tuvieron ustedes y es una conclusión que no estaría mal agregarla, porque me parece que ver si cambia la terapéutica es un objetivo fundamental, cuando no hay una respuesta patológica completa. En nuestro Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, hicimos una presentación el año pasado, que se publicó este año 2021, en la Revista Argentina de Mastología. Seguramente el trabajo de ustedes se cerró antes de del nuestro, por eso quería aportar estos datos. El “n” era de 127 pacientes y los resultados fueron parecidos. Las variaciones para los receptores de estrógenos fueron muy bajas, alrededor del 7% y no fue significativa. La más significativa, como también les pasó a ustedes, fue en los receptores de progesterona, con alrededor de un 28%. También fue significativa la del HER2, que varió en un 13%, sobre todo de positivo a negativo y eso sí cambia la terapéutica posterior. La conclusión de esta presentación fue que hubo cambios en el inmunofenotipo y en el tratamiento adyuvante, en alrededor de un 29%. Quería hacer este aporte sobre algo parecido a lo que estuvo presentando usted y discutiendo sobre las otras publicaciones.

Dr. Cassab: Felicidades Dra. Collell. Nosotros nos conocemos del Hospital. Ella fue residente nuestra, si bien no lo mencionó, pero también fue residente del Hospital Milstein. Me pareció muy bueno el trabajo. Una metodología impecable, bastante prolija. Así que te felicito, porque hay que cargar todos estos datos. Te quería preguntar ¿Qué pasa cuando los receptores hormonales se negativizan en la

biopsia posterior, después de la neoadyuvancia? ¿Se continúa con el tratamiento hormonal o no?

Dra. Collell: En este caso, tuvimos una sola paciente, que justamente había empezado como adyuvancia, que pasó a triple negativo, con capecitabina y actualmente estaba finalizando los últimos ciclos. Era una paciente como para plantear en ateneo por este tema de ver si se hacía hormonoterapia por ese luminal B. Además, el dato (porque la fuimos a investigar) era que el receptor de estrógeno era del 80 y el de progesterona era negativo. Es una paciente que está terminando sus ciclos de capecitabina y seguramente se plantee su caso en ateneo multidisciplinario, como siempre se lo hace con todas las pacientes.

Dr. Cassab: Sí, generalmente los dos marcadores que más cambian, mutan o varían son los receptores de progestágenos y el HER. Por lo menos eso es lo que se ve en todas las publicaciones.

Dr. Sánchez: Muy interesante la presentación. Mi pregunta es sobre los cuatro casos de luminal A. ¿Cuáles fueron los criterios para que ingresaran a neoadyuvancia a esas pacientes, que siempre tenemos la duda, siendo luminal A, y decimos: axila positiva, le hacemos o no le hacemos?

Dra. Collell: Nosotros casi siempre lo planteamos en ateneo y se va eligiendo de acuerdo a las pacientes. No todos los luminales A van a neoadyuvancia, pero en este caso la mayoría sí, se considera con axila positiva, también localmente avanzados. Pero siempre depende de lo que planteamos en el ateneo y de cada paciente. No hay una generalización.

Dr. Fuleston: Respecto a lo que te preguntaron recién sobre la neoadyuvancia. ¿Qué respuesta tuvieron?

Dra. Collell: Nosotros no detallamos en el trabajo las respuestas de cada una. Pero en el caso de las pacientes que tuvimos con luminal A (que creo que eran cuatro) tuvieron respuesta parcial menor. Están dentro de la respuesta parcial menor.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Collell, muy prolijo el trabajo de ustedes.

Lesiones mamarias de potencial maligno incierto (B3). Correlación histopatológica e imagenológica

Roxana Judith Delgado Belzares¹,
María Celeste Locatelli¹,
Ana Nicastro¹, María Soledad
Orban¹, Elizabeth Contarino¹,
Mariana Galland², Micaela
Taverna³, Carla Guscelli⁴

RESUMEN

La subestimación de las lesiones de potencial maligno incierto (B3) varía entre el 7 al 35%; a su vez, la correlación con la biopsia posquirúrgica podría influir en la detección más temprana del cáncer de mama, y permitir el seguimiento en pacientes con riesgo aumentado.

Los objetivos del presente trabajo fueron, evaluar la subestimación diagnóstica de lesiones B3 en pacientes operadas en el Instituto Quirúrgico del Callao en cuatro años (2016 a 2019) y correlacionar los hallazgos imagenológicos e histopatológicos.

El índice de subestimación fue de 24 pacientes (33%) de las 73 pacientes incluidas, de este grupo 14 (58%) se corresponden a carcinoma in situ (Ca in situ) y 10 (42%) a carcinoma invasor (Ca invasor). Con respecto al tipo de lesión se presentó la HDA (Hiperplasia Ductal Atípica) en 10 (55%); PL (lesión papilar) en 8 (32%); RS (cicatriz radial) en 4 (25%); la AEP (Atipia Epitelial Plana) en 1 (20%); y LN (Neoplasia Lobulillar) en 1 (17%). En la correlación imagenológica, de las 24 lesiones que subestimaron a carcinoma: 9 (37%) se registraron como microcalcificaciones; 4 (17%) distorsiones tisulares y 11 (46%) nódulos ecográficos.

Las microcalcificaciones se observaron más en el Ca in situ y los nódulos en el Ca invasor.

1 Servicio de Patología Mamaria del Instituto Quirúrgico del Callao. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

2 HIGA Prof. Dr. Luis Güemes de Haedo. Médica de Planta. Servicio de Ginecología. Sector PM.

3 Hospital D.F. Santojanni, División Cirugía Plástica y Reparadora.

4 Jefa de Servicio de Patología Mamaria del Instituto Quirúrgico del Callao. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correo electrónico: roxanadelgadob@gmail.com

Palabras Clave

Lesiones B3. Cáncer de mama. Subestimación.

ABSTRACT

Underestimation of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) vary between 7 and 35.1%; the correlation with post-surgical biopsy could influence on earlier detection of breast cancer and the tracing of high-risk patients.

The objectives were assessing the diagnostic underestimation of B3 lesions in post-surgical patients, in four years (2015-2019) and correlate the imaging and histopathological findings.

The underestimation index was of 24 patients (33%). 14 (58%) of them were in situ carcinoma and 10 (42%) invasive carcinoma. Regarding the type of lesion, there was 10 ADH (55%), PL 8 (32%), RS 4 (25%), AEP 1 (20%), and LN 1 (17%). Among the imaging correlation with carcinoma, were found 9 (37%) microcalcifications, 4 (17%) tissue distortions and 11 (46 %) nodules.

The Microcalcifications were observed more in Ca in situ and the nodules in invasive carcinoma.

Key words

B3 lesions. Breast Cancer. Underestimation

INTRODUCCIÓN

Se denominan lesiones de potencial maligno incierto, por tratarse de un grupo heterogéneo de lesiones, que pueden asociarse a mayor grado de lesión en la pieza quirúrgica (subestimación) o bien pueden progresar a carcinoma de mama. Conjunto histopatológico que quedan enmarcados en la clasificación histológica de Ellis (según la European Guidelines, Perry N et al 2006. Ellis) como lesiones B3 o lesiones de potencial maligno incierto. Este grupo incluye: Hiperplasia ductal atípica (HDA), Lesión papilar (PL) Cicatriz radiada y lesión esclerosante compleja (RS), Atipia epitelial plana (AEP), Neoplasia lobulillar (LN) y Tumor Phyllodes (PT).

Estas lesiones, que se presentan con una incidencia entre el 5 y el 10%, son consideradas benignas. Pero dado su potencial de malignidad incierto requieren un abordaje terapéutico diferente al de otras lesiones benignas. El diagnóstico y la conducta que se toman frente a dichas lesiones podría minimizar el riesgo de progresión a lesiones de mayor grado histológico, ya que las mismas pueden asociarse al riesgo relativo, de presentar cáncer de mama.

Con el advenimiento de la mamografía digital y más recientemente, el uso de la resonancia magnética se ha incrementado el diagnóstico de lesiones no palpables y la biopsia percutánea, se ha convertido en el método de elección para el diagnóstico de estas, pero esta metodología diagnóstica tiene una tasa de subestimación a carcinoma para lesiones B3 que varía entre el 7 y el 35%. Por lo tanto, surge la controversia sobre el abordaje adecuado una vez diagnosticadas. Debido a la subestimación diagnóstica, este tipo de lesiones suponen un dilema en cuanto al manejo más apropiado sobre si debe recomendarse su seguimiento o su inmediata extirpación quirúrgica. La decisión de no realizar la cirugía podría conllevar a una infravaloración de malignidad, por el contrario, realizarla y no encontrar malignidad conlleva a un "sobret ratamiento", resultados indeseables para cualquier método de screening.^{1,2,3,4}

OBJETIVO

- Evaluar la subestimación diagnóstica de la punción histológica en lesiones B3 en pacientes operadas en el Instituto Quirúrgico del Calao en 4 años (2016-2019).

- Correlacionar hallazgos anatomopatológicos e imagenológicos en pacientes con diagnóstico prequirúrgico de lesiones B3.

MATERIAL Y MÉTODO

Características de la población

En un período comprendido entre enero del año 2016 y diciembre del 2019 fueron operadas en el Instituto Quirúrgico del Callao 1063 pacientes. Para el análisis se seleccionaron 73 pacientes con diagnóstico de lesiones B3, según los datos de la punción histológica, obtenidos mediante los métodos de punción Biopsia Core (CB) o Biopsia asistida por vacío (BAV).

Todas las pacientes contaban con estudio mamográfico y ecográfico, con clasificación BIRADS 4 por alguno de los métodos. Siempre realizadas por el servicio de Diagnóstico por Imágenes de la institución. Las cirugías fueron practicadas por el mismo equipo quirúrgico y las biopsias postquirúrgicas reportadas siempre por el mismo servicio de anatomía patológica.

Características patológicas

El criterio imagenológico para la indicación de la punción fue la evidencia mamográfica, ecográfica o en ambos de alguna lesión sospechosa de malignidad, categorizada como BIRADS 4.

Los métodos de punción utilizados fueron: Biopsia core (CB) con aguja 12 o 14 gauge acoplada a pistola automática, bajo guía ecográfica con una muestra mínima de 5 cilindros y biopsia asistida por vacío (BAV) por estereotaxia para aquellas lesiones que solo eran visualizadas por mamografía, con aguja de 8 o 10 gauge, con una muestra de 6 a 15 cilindros, con un promedio de 12.

Se incluyeron todas las pacientes operadas con diagnóstico prequirúrgico por punción histológica de lesiones B3: HDA (Hiperplasia ductal atípica), PL (lesión papilar), AEP (Atipia epitelial plana), LN (Neoplasia lobulillar), que incluyó HLA (Hiperplasia Lobulillar Atípica) y CLIS (Carcinoma Lobulillar in situ), RS (cicatriz radiada y lesión esclerosante compleja), y PT (Tumor Phyllodes), en base a la clasificación patológica de Ellis según la European Guidelines, incluidas en

Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions).⁴

Se utilizó la guía estereotáxica, para las microcalcificaciones y lesiones mamográficas no evidenciadas por estudio ecográfico; Y la biopsia core (BC) guiada por ecografía para nódulos y todas las lesiones observadas por este método, siendo la BC el procedimiento de elección. Las lesiones en estudio eran palpables en el 37% de las pacientes y no palpables en el 63%. Con respecto al tipo de lesión imagenológica, los nódulos ecográficos representaron el 56.1% (41 casos) del total de las lesiones, las microcalcificaciones el 27.3% (20 casos) y las distorsiones tisulares el 16.4% (12 casos).

Se realizaron 24 punciones por biopsia asistida por vacío (33%) y 49 punciones por biopsia core (67%).

Del total de lesiones B3 diagnosticadas por punción fueron: 18 (24%) Hiperplasia ductal atípica (HDA), 25 (33%) Lesiones papilares (PL), 16 (21%) Cicatriz radiada (RS), 5 (7%) Atipia epitelial plana (AEP), 6 (8%) Neoplasia Lobulillar (LN) y 3 (4%) Tumor Phyllodes (PT).

La edad promedio de las pacientes fue de 49 años, con un rango entre 28 y 83 años.

Se incluyeron todas las pacientes con resultado histológico de lesiones B3. Quedaron excluidas las que tenían antecedente de Ca de mama o diagnóstico concomitante homolateral o contralateral.

Definimos subestimación diagnóstica a los hallazgos histopatológicos de lesión de potencial maligno incierto, que luego corresponden a un mayor grado histológico en la biopsia quirúrgica.

El siguiente estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo, todos los datos fueron recabados de los registros médicos y de anatomía patológica del Servicio de Patología Mamaria del Instituto Quirúrgico del Callao.

Se realizó un análisis estadístico donde se practicó la prueba de Chi cuadrado, con la corrección de Yates respectiva y la prueba exacta de Fisher en los casos correspondientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. También se compararon y evaluaron los resultados porcentuales relevantes según el caso.

RESULTADOS

Entre los años 2016 y 2019, se operaron 1063 pacientes, de las cuales 73 (6,8%) tenían diagnóstico histológico preoperatorio de lesiones B3. De estas 73 pacientes, 24 presentaron carcinoma en la biopsia postquirúrgica, resultando en un índice de subestimación del 32,8%, de las cuales 14 (58,3%) fueron carcinoma in situ y 10 (41,7%) carcinoma invasor (Ca invasor).

Las lesiones que presentaron mayor subestimación fueron las HDA con 55,5% (10 casos), seguida de PL con 32% (8 casos).

Según el tipo de lesión histológica (Tabla 1) de los 18 casos de HDA en 10 de ellos hubo subestimación diagnóstica (55.5%), resultado estadísticamente significativo ($p=0,001$). En la anatomía patológica definitiva se encontraron 7 (70%) CDIS y 3 (30%) Ca invasor. De las 25 (34.2%) lesiones papilares, hubo 8 casos (32%) con subestimación, de los cuales 5 (62.5%) resultaron Ca in situ y 3 (37.5%) Ca invasor. En cuanto a la cicatriz radiada hubo 16 lesiones (21%) con 4 casos (25%) de subestimación, siendo 2 (50%) como Ca in situ y 2 (50%) como Ca invasor. De los 5 casos de atipia epitelial plana, se encontró 1 caso de subestimación diagnóstica (20%), que resultó Ca invasor. Hubo 6 casos de neoplasia lobulillar, de los cuales 1 caso (16.6%) presentó subestimación diagnóstica a carcinoma invasor. Los tumores phyllodes (PT) se presentaron en el 4% (3 casos), sin hallazgos de subestimación diagnóstica.

Tabla 1. Subestimación histopatológica y tipo de carcinoma.

| Tipo de lesión | Total | SE | Ca in situ | Ca invasor |
|----------------|-------|-------------------|------------|------------|
| HDA | 18 | 10(55.5%) | 7 (70%) | 3 (30%) |
| PL | 25 | 8 (32%) | 5 (62%) | 3 (38%) |
| RS | 16 | 4 (25%) | 2 (50%) | 2 (50%) |
| AEP | 5 | 1 (20%) | 0 | 1 (100%) |
| LN | 6 | 1 (16.6%) | 0 | 1 (100%) |
| Total | | 24 (32.8%) | 14 (58.3%) | 10 (41.6%) |

Se analizaron las lesiones papilares (Gráfico 1 y tabla 2), y se compararon según la presencia o no de atipia, se obtuvo que el 58 % (7 casos) de las lesiones que presentaban atipia dieron positivo para carcinoma en la biopsia diferida, representando el 28% del total de las lesiones papilares; lo anterior expuso un resultado estadísticamente significativo, con una $p=0.019$.

Gráfico 1. Subestimación de lesión papilar según atipia.

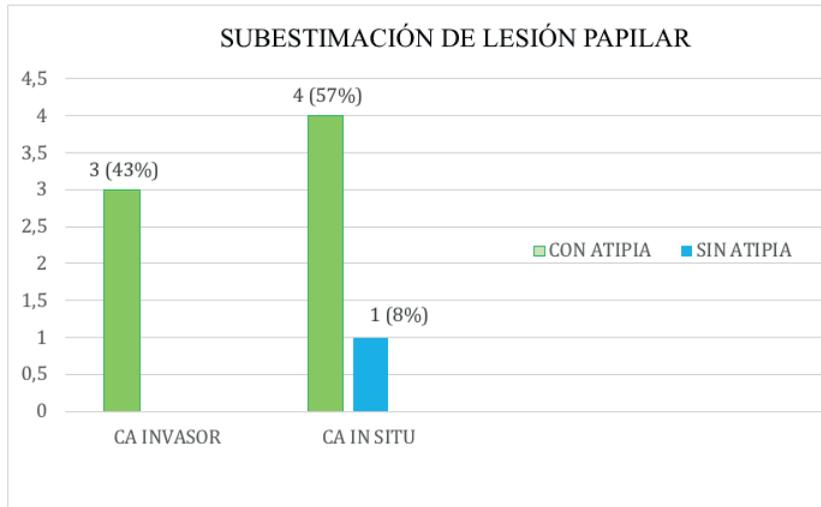
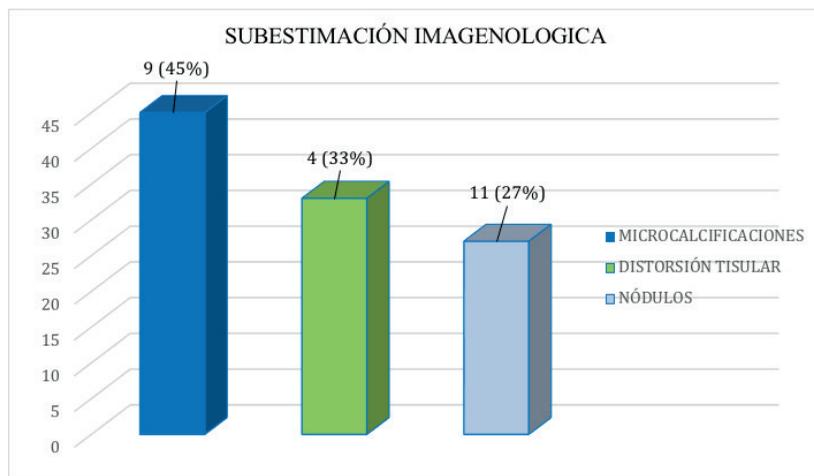


Tabla 2. Subestimación de lesiones papilares.

| Lesión papilar | Total | SE | CA in situ Total | CA invasor Total |
|----------------|-------|---------|------------------|------------------|
| Con atipia | 12 | 7 (58%) | 4 (57%) | 3 (43%) |
| Sin atipia | 13 | 1 (8%) | 1 (100%) | 0 |

SE: Subestimación. *P= 0.019

Gráfico 2. Subestimación y hallazgo imagenológico.



Cuando analizamos a las pacientes con subestimación y con cual tipo de imagen se asociaban predominantemente encontramos, que la HDA se correlacionaba con microcalcificaciones en un 70% (7 casos), las lesiones papilares con nódulos en un 88% (7 casos) y la cicatriz radiada con distorsión tisular en un 75% (3 casos). Un solo caso de AEP con imagen de microcalcificaciones, y una LN como nódulo.

Dentro del hallazgo imagenológico (Gráfico 2 y tabla 3), del total de las 24 pacientes que presentaron ca de mama; las microcalcificaciones resultaron 9 de 20 (45%) lesiones de mayor grado histológico, todas subestimaron a Ca in situ. Para la distorsión tisular se presentaron 12 casos, subestimaron 4 casos (33,3%) 3 para Ca in situ (75 %) y 1 (25%) para Ca invasor. En el caso de los nódulos de 41 casos, resultaron 11 (26.8%) positivas para carcinoma, de las cuales 2 (18%) fueron Ca in situ y 9 (82%) Ca invasor. Con un resultado estadísticamente significativo para las microcalcificaciones con una p= 0.014 y para los nódulos una p=0.0063.

Tabla 3. Hallazgo imagenológico y subestimación.

| Carcinoma | Microcalcificaciones | Distorsión tisular | Nódulos | TOTAL |
|-------------|----------------------|--------------------|------------|------------|
| Ca in situ | 9 (100%) | 3 (75%) | 2 (18%) | 14 (58.3%) |
| Ca invasor | 0 | 1 (25%) | 9 (82%) | 10 (41.6%) |
| Total de SE | 9 (45%) | 4 (33%) | 11 (26.8%) | 24 (32.8%) |

SE: Subestimación.

En la mamografía, la categoría predominante fue el BIRADS 4 con 58 pacientes, lo que indica el 79.4% (Gráfico3 y tabla 4)

Gráfico 1. Subestimación de lesión papilar según atipia.

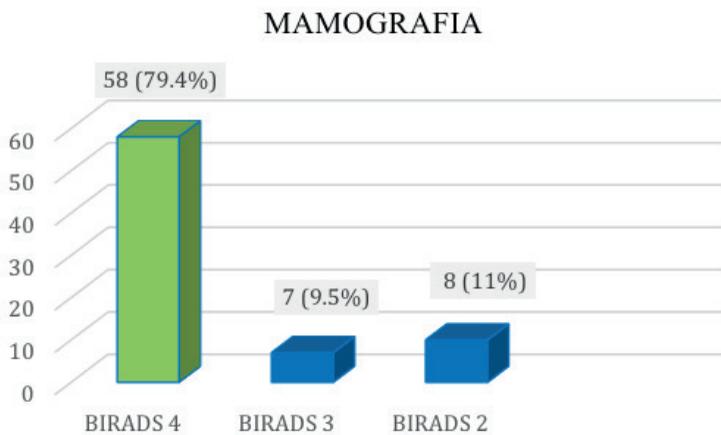


Tabla 4. BIRADS mamográfico.

| Mamografía | Hallazgos |
|-----------------|-------------------|
| BIRADS 4 | 58 (79.4%) |
| BIRADS 3 | 7 (9,5%) |
| BIRADS 2 | 8 (11%) |

Dentro de la misma categoría el diagnóstico de BIRADS prevalente fue 4B, lo cual se corresponde con 29 mamografías (50%). (Gráfico 4 y tabla 5).

Gráfico 4. BIRADS 4 mamográfico.

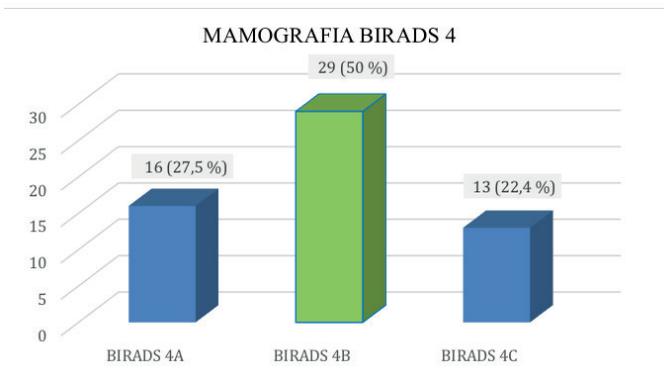


Tabla 5. BIRADS 4 mamográfico.

| Mamografía | Hallazgos |
|------------------|------------------|
| BIRADS 4A | 16 (27,5 %) |
| BIRADS 4B | 29 (50 %) |
| BIRADS 4C | 13 (22,4 %) |

Desde el punto de vista ecográfico, el hallazgo predominante fueron los nódulos con sospecha de malignidad, y prevaleció el BIRADS 4, representado por 54 ecografías (74%). (Gráfico 5 y tabla 6)

Gráfico 5. BIRADS ecográfico.

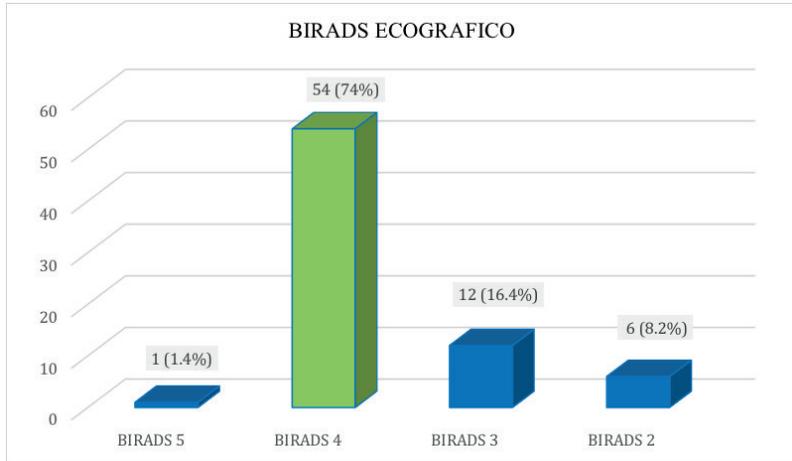


Tabla 6. BIRADS ecográfico.

| Ecografía | Hallazgos |
|-----------------|------------------|
| BIRADS 5 | 1 (1.4%) |
| BIRADS 4 | 54 (74 %) |
| BIRADS 3 | 12 (16.4 %) |
| BIRADS 2 | 6 (8.2%) |

En los hallazgos de la categoría ecografía, el que tuvo mayor incidencia fue BIRADS 4A. (Gráfico 6 y tabla 7).

Gráfico 6. BIRADS 4 ecográfico.

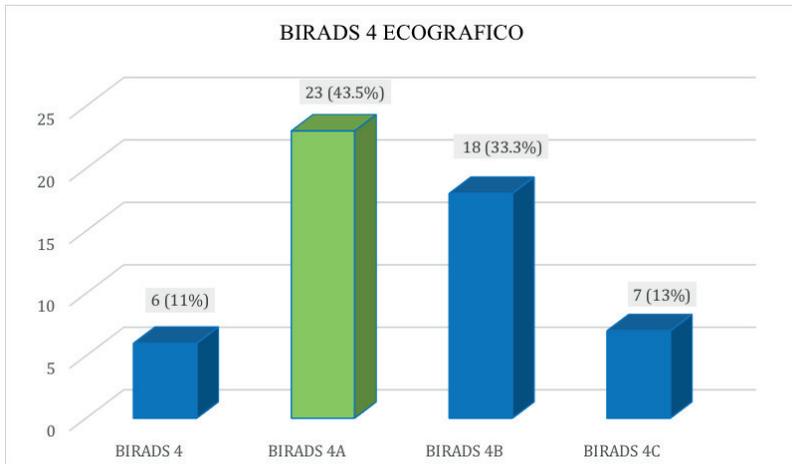


Tabla 7. Categoría BIRADS 4 y ecografía.

| Ecografía | Hallazgos |
|-----------|--------------------|
| BIRADS 4 | 6 (11 %) |
| BIRADS 4A | 23 (43.5 %) |
| BIRADS 4B | 18 (33.3 %) |
| BIRADS 4C | 7 (13 %) |

De las 73 punciones fueron realizadas 49 (67.1%) por CB, de las cuales 14 (28.5%) resultaron de mayor grado histológico y 24 (32.9%) punciones por BAV, con resultado de carcinoma en 10 casos (41.6%). Del grupo de subestimación según el tipo de lesión histológica para biopsia core (CB) fueron: 4 (40%) HDA, 6 (27.2%) PL, 2 (25%) RS, 1 (20%) LN y 1 (100%) AEP. Y de las punzadas por biopsia asistida por vacío (BAV) resultaron: HDA 6 (75%), PL 2 (66.6%), RS 2 (25%). No se encontró rela-

ción estadísticamente significativa para la subestimación por los dos métodos de punción, sin embargo, hubo un mayor porcentaje para las punciones realizadas por BAV, asociado probablemente al tamaño de la muestra. (Tabla 8).

Tabla 8. Subestimación y tipo de punción.

| Lesión | CB | | BAV | |
|--------|-------|------------|-------|------------|
| | Total | SE | Total | SE |
| HDA | 10 | 4 (40%) | 8 | 6 (75%) |
| PL | 22 | 6 (27.2%) | 3 | 2 (66.6%) |
| RS | 8 | 2 (25%) | 8 | 2 (25%) |
| LN | 5 | 1 (20%) | 1 | 0 |
| AEP | 1 | 1 (100%) | 4 | 0 |
| PT | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 49 | 14 (28.5%) | 24 | 10 (41.6%) |

Con respecto al hallazgo clínico (Gráfico 7 y tabla 9). Las lesiones fueron palpables en 37% (27 casos). En este grupo encontramos 22% de subestimación diagnóstica (6 casos), de los cuales fueron 2 Ca in situ (33%) y 4 Ca invasor (67%). Las lesiones no palpables 63% (46 casos) presentaron una subestimación del 39% (18 casos), de las que 67% (12 casos) fueron Ca in situ y 33% (6 casos) Ca invasor. Se puede de esta forma deducir, que el 37% de las pacientes fueron diagnosticadas por presentación clínica y el 63% por hallazgo imagenológico de pesquisa.

Se interpretó, entonces, que dentro del diagnóstico de Ca in situ predominaron las lesiones no palpables, y para el Carcinoma invasor se presentaron con más frecuencia las lesiones palpables. Dicho resultado no fue estadísticamente significativo.

Gráfico 7. Subestimación según hallazgo clínico.

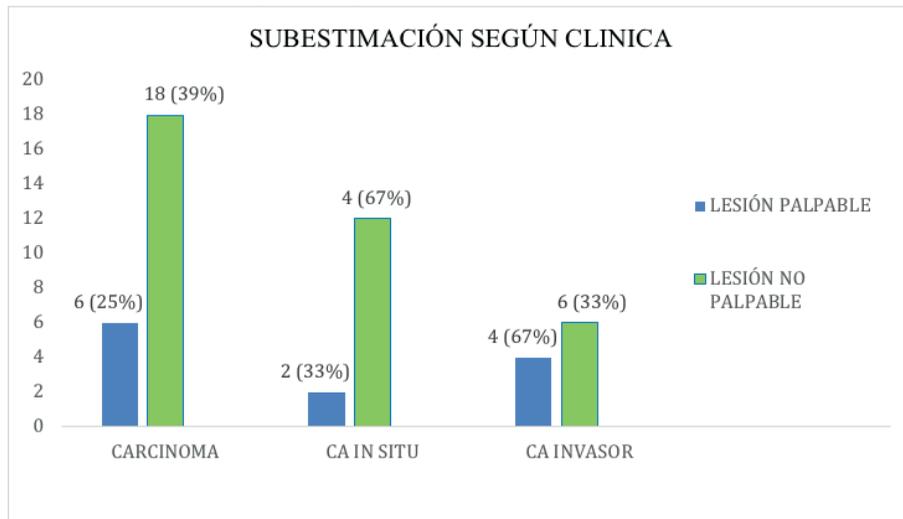


Tabla 9. Clínica y subestimación diagnóstica.

| Hallazgo clínico | Total | Carcinoma | CA in situ | CA invasor |
|--------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Lesión palpable | 27 (37 %) | 6 (22 %) | 2 (33 %) | 4 (67 %) |
| Lesión no palpable | 46 (63 %) | 18 (39 %) | 12 (67 %) | 6 (33 %) |
| Total | 73 (6.8%) | 24 (32.8%) | 14 (58.3%) | 10 (41.7%) |

DISCUSIÓN

El porcentaje de lesiones B3 fue del 6.8%, encontrándose dentro de lo publicado en la literatura mundial que oscila entre el 5 y 10%. Y la subestimación para malignidad fue de 32.8%, reportada por algunos autores hasta 35%.^{5,6,7}

La lesión con mayor subestimación diagnóstica fue la HDA con 56% (10 casos), en coincidencia con la literatura nacional según Freijido y col. Reportando 30% para Ca invasor y 70% Ca in situ, en la biopsia quirúrgica. Analizando la subestimación según el tipo de biopsia, obtuvimos un 40% con biopsia core y 74% con biopsia asistida por vacío, sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo debido al número de la muestra en cada caso, por lo cual no puede ser comparable entre sí. Nuestro resultado fue similar al encontrado en la literatura, con respecto a BAV, que va del 16% a 35% con BAV y del 17% al 65% con biopsia core, esto justificado seguramente por el hecho de que en nuestro caso se prefirió el método de CB como primera opción por la disponibilidad en nuestra institución.^{5,7,8,9,10,11,12,13}

En nuestra serie, las lesiones papilares tuvieron un 32% (8 pacientes) de subestimación diagnóstica. Siendo la misma de 27.2% con biopsia core y 66.6% por BAV. Dicho resultado se encuentra mayor al rango publicado en la literatura, el cual está entre 7% a 29%, esto probablemente por el número de la muestra y tipo de punción. Se correlacionaron según la presencia o no de atipia, encontrando para el grupo de atipia 58% (7 casos), del cual 57% fueron Ca invasor (4 casos) y 43% Ca in situ (3 casos); solo un caso subestimo en la lesión papilar sin atipia a Ca in situ (8%). En una publicación presentada por Houssami y col, reveló 36% de subestimación para lesiones con atipia y 18% sin atipia, lo que se asocia a nuestra serie. En algunas revisiones este rango de subestimación llega hasta 48% en el caso de lesiones atípicas. Algunos autores sugieren la exéresis de la lesión papilar con atipia en la misma proporción que se hace con las HDA.^{6,7,11,14,15,16,17}

El porcentaje de subestimación diagnóstica de la cicatriz radiada, en nuestro trabajo fue del 25% (4 casos), siendo 25% con CB y 25% por BAV. En un estudio de Becker y col., evaluaron 100 casos de cicatriz radiada por biopsia core con 5% de subestimación y 25 casos por BAV con 0% de subestimación diagnóstica. En otras publicaciones con menor número de casos, la subestimación llegó hasta el 22%, lo cual es similar a nuestra serie, seguramente asociado al tamaño de la muestra analizada.^{5,11,13}

En nuestra investigación, la AEP presentó un 20% (1 caso) de subestimación diagnóstica, lo cual se corresponde a lo publicado en la literatura nacional. En otros estudios el resultado postquirúrgico de malignidad fue de 14% a 21%. Y otros incluso con 0% de subestimación, donde se recomienda seguimiento estricto sin resección quirúrgica. Existiendo así, un resultado con margen heterogéneo en la literatura revisada para este tipo de lesión.^{5,18}

La Neoplasia lobulillar (incluidos HLA y CLIS) presentó un caso (17%) de mayor grado histológico (Ca lobulillar invasor) por biopsia core. En cuanto a las publicaciones internacionales, el porcentaje de subestimación con biopsia core presenta un rango de 12% a 25%, y en los que usaron biopsia asistida por vacío, la subestimación diagnóstica es de 7% a 10%. Variando esta subestimación de 0 a 44%. En el segundo consenso de lesiones de potencial maligno incierto discutido en el año 2019, se consideró la necesidad realizar especial seguimiento a las LN. Por otro lado, tal lo esperado, el tumor phyllodes no presentó resultado de subestimación en la biopsia postquirúrgica de malignidad, tal lo esperado.^{5,6,19,20,21,22,23}

En las lesiones imagenológicas, resultaron porcentualmente predominantes los nódulos con mayor presentación en las lesiones papilares, seguidas por las microcalcificaciones, con las características de sospecha conocidas para malignidad se presentaron pleomórficas, de disposición lineal y ramificadas; así como segmentarias en menor frecuencia, resultaron predominantes para la subestimación a carcinoma, específicamente en la HDA, seguidas por la distorsión tisular que se observó según lo esperado con mayor frecuencia en la cicatriz radiada. En la serie aquí propuesta presentamos, mayor porcentaje de lesiones no palpables en las que, las lesiones B3 subestimaron a ca in situ y carcinoma invasor, en consonancia con lo descrito por Freijido y Col; así como lo encontrado en la literatura internacional, aunque este hallazgo es variable de acuerdo a diferentes autores.^{5,8,12,22}

Los dos tipos de punción utilizados no expresaron una diferencia significativa como método diagnóstico, sin embargo, encontramos porcentualmente mayor subestimación para BAV, probablemente asociado al número de la muestra. Así mismo, cabe destacar que se eligió la biopsia core como método de punción de preferencia por tener acceso permanentemente en la institución, en aquellos casos en que la imagen sospechosa tuviera expresión ecográfica.

Consideramos pertinente subclasificar a las pacientes con lesiones papilares, de acuerdo con la atipia dado que esta selección permitiría, tener resultados quizás más fidedignos, según lo publicado en la literatura y en esta revisión. Dicho ejercicio puede ser útil para reclasificar, a aquellas pacientes en las que se consideraría siempre la cirugía, y consensuar con el equipo de trabajo, la mejor decisión terapéutica. Dada la heterogeneidad de las lesiones B3, desde el punto de vista clínico, radiológico e histopatológico, es pertinente estimar una evaluación y una conducta individualizada.^{2,3,4,9,12,14,17,23,24,25}

CONCLUSIÓN

Para cumplir con los objetivos planteados, se calculó el índice de subestimación para pacientes con punciones histológicas reportadas como lesiones B3, que resultó ser de 32.8%, del cual un 58.3% fue para Ca in situ y 41.7% para Ca invasor.

La lesión histológica que más subestimó fue la Hiperplasia ductal atípica (HDA), seguida de las lesiones papilares (PL); en este caso, las que presentaban atipia.

Los nódulos tuvieron mayor presentación en las lesiones papilares; las microcalcificaciones resultaron predominantes en la HDA y la distorsión tisular se observó según lo esperado con mayor frecuencia en la cicatriz radiada.

Con respecto a la técnica de punción, se observó mayor porcentaje de subestimación con BAV (41.6%) versus CB (28.5%), recordando que se eligió siempre la biopsia core como primera opción por disponibilidad en el servicio de imágenes.

La muestra estudiada a pesar de ser pequeña fue representativa para llegar a cumplir los objetivos propuestos, sin embargo, planteamos poder continuar revisando una cantidad mayor de casos y reevaluar la subestimación en el futuro, pudiendo así clasificar que pacientes podrían continuar en seguimiento posterior a punción o conducta quirúrgica.

Finalmente se considera indispensable, que cada equipo de trabajo deba conocer el rango de subestimación asociado a lesiones de potencial maligno incierto, así como las debilidades diagnósticas que

puedan tener dentro del algoritmo de evaluación de las pacientes, lo cual se verá reflejado en la capacidad de las decisiones terapéuticas, que dependerá de la experiencia del grupo de trabajo con un enfoque multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang W. Multidisciplinary considerations in the management of high-risk breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198 (2). ◀
2. Morrow M, Schnitt S, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12 (4). ◀ ◀
3. Sharma N, Wilkinson L, Pinder S. The B3 conundrum-the radiologists' perspective. *Br J Radiol.* 2017; 90 (1071). ◀ ◀
4. Purushothaman H, Lekanidi K, Shousha S, Wilson R. Lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3): what do we know? *Clin Radiol.* 2016; 71 (2). ◀ ◀ ◀

5. Freijido A, García M, Uriburu J. Subestimación diagnóstica en punciones histológicas de lesiones mamarias. *Revista Argentina de Mastología*. 2012; 31 (113). ◀◀
6. Dillon M, McDermott E, Hill A, O'Doherty A, O'Higgins N, Quinn V. Predictive value of breast lesions of "uncertain malignant potential" and "suspicious for malignancy" determined by needle core biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2000; 14 (2). ◀◀
7. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy. *Cancer*. 2007; 109. ◀
8. Orlando S, Teixidó M, Santos S, Picas E, Romero I, Roig I. Lesiones proliferativas epiteliales con atipia B3: nuestra experiencia B3 atypical epithelial proliferation: Our experience. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2013; 26 (4). ◀◀
9. Peña A, Shah S, Fazzio R. Multivariate model to identify women at low risk of cancer upgrade after a core needle biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 164 (2). ◀◀
10. Stergios K, Patel A, Pergialiotis V. Management of B3 lesions of the breast: implementations of current recommendations in clinical practice. *J BUON*. 2017; 22 (6). ◀
11. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer*. 2007; 23 (96). ◀
12. Rageth C, Rubenov R, Bronz C. Atypical ductal hyperplasia, and the risk of underestimation: tissue sampling method, multifocality, and associated calcification significantly influence the diagnostic upgrade rate based on subsequent surgical specimens. *Breast Cancer*. 2019; 26 (4). ◀◀◀
13. Billingham R. Análisis y seguimiento de biopsias percutáneas en mama. *Revista de la Sociedad Argentina de Mastología*. 2004; 23 (80). ◀
14. Dawn N, Lowes S, Mitchell E, Twiddy M. High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45 (4). ◀◀
15. Bekes I, de Gregorio A, de Waal A. Review on current treatment options for lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions) of the breast: do B3 papillary lesions need to be removed in any case by open surgery? *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300 (2). ◀
16. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V. Et al. Non-malignant breast papillary lesions-b3 diagnosed on ultrasound-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21 (3). ◀
17. Mayer S, Kayser G, Rucker G. Absence of epithelial atypia in B3-lesions of the breast is associated with decreased risk for malignancy. *Breast*. 2017; 31. ◀◀
18. Grabenstetter A, Brennan S, Salagean E, Morrow M, Brogi E. Flat Epithelial Atypia in Breast Core Needle Biopsies: What Radiologic-Pathologic Concordance: Is Excision Necessary? *Am J Surg Pathol*. 2020; 44 (2). ◀
19. Rageth C, O'Flynn E, Pinker K. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174 (2). ◀
20. Rageth C, O'Flynn E, Comstock C. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 159 (2). ◀
21. Abdulcadir D, Nori J, Meattini I. Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40 (7). ◀
22. Londero V, Zuiani C, Linda A, Battigelli L, Brondani G, Bazzocchi M. Borderline breast lesions: comparison of malignancy underestimation rates with 14-gauge core needle biopsy versus 11-gauge vacuum-assisted device. *Eur Radiol*. 2011; 21 (6). ◀
23. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Sinsir A, et al. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy? a report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132 (6). ◀◀
24. Taffurelli M, Pellegrini A, Santini D, Zanotti S, Serra M. Positive predictive value of breast lesions of uncertain malignant potential (B3): Can we identify high risk patients? The value of a multidisciplinary team and implications in the surgical treatment. *Surg Oncol*. 2016; 25 (2). ◀
25. Ferro F, Rasteiro C, Costa S, Amendoeira I. Improved malignancy prediction by B3 breast lesions subclassification. *Ann Diagn Pathol*. 2013; 17 (5). ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Delgado. Felicidades por su prolijo trabajo. Quería hacer un par de comentarios. Coincide muy bien con la literatura, como dijo, el porcentaje global de su estimación diagnóstica, alrededor de un 32%. Me llamó la atención un par de cosas. De toda la casuística, hubo solo un 27% de microcalcificaciones. La gran mayoría eran nódulos o distorsiones. Incluso, casi un 40%, palpables. No sé si este sesgo, me parece, porque la mayoría de las publicaciones de este tipo, por lo menos la mitad o tal vez más de la mitad serían lesiones por microcalcificaciones. No sé si esto se debe a que ustedes no disponen de Mamotomme para estudiarlas y más que nada por la punción ecográfica.

Dra. Delgado: Gracias por el comentario. Sí, más que nada coincide con el tipo de punción que siempre preferimos, que es la biopsia Core, porque es el método que tenemos disponible en la institución. Cuando una lesión coincidía con alguna lesión nodular, punzábamos por esa vía.

Dr. Uriburu: Lo otro que usted mostró y que también les resultó llamativo, porque es mayor que lo publicado en la literatura, es el porcentaje de subestimación de las hiperplasias ductales atípicas, que estuvieron alrededor del 56%. Este valor también es muy alto y no sé cuál puede ser el análisis de ustedes. Si tiene que ver con algún grado de estimación del patólogo que observa la punción, porque es bastante más alto que lo habitual, casi el doble.

Dra. Delgado: Coincide con el tipo de punción. Probablemente si éstas fueran punzadas por biopsias de aspiración por vacío, el resultado sea más fidedigno. Pero la realidad, es que por cuestiones de logística, preferimos siempre, en primera opción, la biopsia Core, ya que es un tema de costos de la institución. Pero sí, probablemente esté asociado al tipo de punción.

Dr. Uriburu: Con respecto a las lesiones papilares, que tuvieron un 32% de subestimación, me parece muy interesante (y esta es la tendencia ahora) que cuando se agrega la atipia a la lesión papilar, esta subestimación asciende al 58%, casi el doble. Esto es lo que debemos ver con esta tendencia, de cuáles operamos o cuáles observamos. Si son pequeños hallazgos, en una sola muestra de uno solo de los cilindros o si esta lesión papilar se asocia con atipia. Esto eleva muchísimo la subestimación y esa paciente no puede dejar de operarse. Ese es un dato muy interesante de su trabajo.

Dra. Delgado: Sí, nos pareció que la atipia es decisiva en el caso específico de la lesión papilar.

Dr. Cassab: Yo había anotado un par de cosas. Cuando hice el primer comentario a la biopsia radioquirúrgica, será mucho más sencillo porque tenemos la pieza. Por eso preguntaba cuándo ampliar, cuando está en contacto la lesión. Esto es un poquito más difícil porque la subestimación es lo que te marca cuándo uno se queda con la duda sobre si tener que llevar a cirugía o no a la paciente. Estos son los casos claros, ya lo comentaron. Era nada más para felicitarte por el trabajo y resaltar con respecto a las hiperplasias y a las lesiones papilares, principalmente con atipia, que no se pueden dejar de ampliar.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Delgado.

Mastopatía diabética.

XXLVII Escuela Argentina de Mastología.

Emilia Cecchetto **RESUMEN**

La mastopatía diabética es una patología poco prevalente y por tanto poco estudiada. Su interés radica en que es una lesión benigna que puede simular clínica e imagenológicamente un cáncer de mama (CM). Se presenta en mujeres pre menopáusicas con historia de larga evolución de diabetes insulino dependiente, generalmente asociadas a otras complicaciones crónicas de la diabetes como son la retinopatía y la nefropatía. Su etiología persiste poco clara si bien se reconoce su frente asociación el componente autoinmune de la diabetes en sí misma y con otras patologías autoinmunes

La forma de presentación es la de nódulo de consistencia dura, móvil, dolorosa y sin compromiso de la piel, en la mayoría de los casos, pudiendo debutar rara vez como masas múltiples de las mismas características. Tanto ecográfica como monográficamente se identifican lesiones no concluyentes o de sospecha imagenológicas que obligan la realización de un estudio histológico que confirme su etiología. La mejor forma de obtención del material es mediante biopsia core, eventualmente excisional.

El tratamiento debe ser individualizado y siempre debe tratarse la patología de base y respecto a la o las masas mamarias podría requerir intervención quirúrgica en casos de dolor o donde la biopsia fue no concluyente. No se recomienda la exéresis quirúrgica rutinaria.

Hospital Materno Infantil de San Isidro, residente,
4to año.

Correo electrónico: emilia.cecchetto@gmail.com

I. INTRODUCCIÓN

La mastopatía diabética (MD) es una de las patologías benignas de la mama cuya frecuencia es difícil de precisar. Se estima que representa menos del 1% de las lesiones benignas de la mama: aparece en alrededor del 13% en las pacientes diabéticas insulino dependientes de larga data.

La mastopatía diabética, también conocida como mastitis linfocitaria o lobulitis linfocitaria esclerosante, es una entidad poco frecuente que acontece en mujeres pre menopáusicas de entre 20 y 54 años con historia de diabetes mellitus tipo (DBT) 1 de larga data. También puede presentarse en pacientes con diabetes tipo 2, alteraciones tiroideas o incluso en hombres asociada a ginecomastia, si bien en el hombre es excepcional.³⁴

Los pacientes diabéticos insulino dependientes tienen una mayor incidencia de patologías autoinmunes, pudiendo afectar órganos endocrinos u otros órganos. Rara vez presentan también lesiones fibroinflamatorias en la mama. Si bien esta patología ha sido descrita previamente, no se han hallado características clínico patológicas distintivas que permitan diferenciarla de otras enfermedades fibroinflamatorias crónicas de la mama.³⁵

Sobre las complicaciones de la diabetes mal controlada a largo plazo se conoce bastante, sin embargo, la MD es una patología de la cual se habla poco ya que su prevalencia oscila entre un 0,6 y un 13% en pacientes insulino dependientes tipo 1 de larga duración.

Su estudio es fundamental puesto que la MD puede imitar clínica e imagenológicamente un cáncer de mama, sin predisponer a este o al linfoma por sí sola. Poder reconocerla lleva a un tratamiento integral de la paciente, mejorando su control glucémico y evitando así o, en su defecto, controlando las complicaciones. Además de evitar estudios innecesarios y sobre tratamientos con la consiguiente repercusión psicoemocional de la paciente.

II. DESARROLLO

Historia

Esta enfermedad mamaria fue descrita por primera vez por Soler y Khadori en 1984, quienes relacionaron 12 pacientes con patología diabética insulino-requiriente de larga evolución, múltiples complicaciones diabéticas y masas mamarias palpables.

Soler y Khadori sugieren en su estudio una fuerte asociación entre la MD y otras patologías autoinmunes como la diabetes insulino-dependiente y la patología tiroidea. Plantean además que debería incluirse dentro de las complicaciones a largo plazo de la diabetes crónica tales como la nefropatía y la retinopatía diabética. En su trabajo, no pudieron identificar HLA (del inglés "human leukocyte antigens") que las relacione. Sí establecieron que 5 de las 12 pacientes estudiadas compartían anticuerpos microsomaes tiroideos elevados.³²

En 1987 Byrd y col³ le dieron el nombre a esta enfermedad "mastopatía en diabéticos insulino dependiente" describiendo la presencia de tejido conectivo mamario asociado a vasculitis linfocitaria y proliferación de fibroblastos en un trabajo retrospectivo sobre miles de biopsias realizadas, encontrando 8 casos de MD.

Logan y Hoffman¹⁵ describieron la enfermedad fibrosa de la mama en 36 de 61000 pacientes diabéticos entre 1976 y 1988 proponiendo los primeros criterios diagnósticos para la patología.

Años más tarde, en 1992, Tomaszewski y col³⁵ propusieron definir criterios microscópicos y clínicos que describen de forma única la mastopatía diabética. Según su informe, aunque la lobulitis linfocítica, ductitis y vasculitis ocasionalmente se pueden encontrar en muestras de biopsia de mama no diabéticas, los fibroblastos epiteloides dentro de un estroma densamente fibroso parecen ser exclusivos de la enfermedad diabética.

Camuto⁴ en el año 2000 propuso criterios diagnósticos basándose en lo anterior y que hoy en día continúan siendo utilizados:

- Mujer premenopausica con DBT insulino dependiente de larga evolución usualmente asociada a otras complicaciones.
- Nódulo mamario palpable, duro, sospechoso de carcinoma.
- Mamografía con aumento de densidad pero que no confirma la presencia de un nódulo localizado. Ultrasonido que tampoco puede identificar nódulo solido o quístico

- Biopsia que demuestre fibrosis queloide que se asocia a infiltrado linfocitario perivascular, periductal o perilobulillar.

Presentación clínica

La diabetes mellitus produce micro vasculitis y alteración histoarquitectural de la mama. La MD constituye el 1% de las mastopatías benignas. Sin embargo, la distorsión del parénquima produce sintomatología inflamatoria clínicamente similar a las mastopatías inflamatorias infecciosas.

Las únicas variables que parecieran tener una relación con el desarrollo de esta entidad son la neuropatía y la nefropatía diabética. Algunos autores plantean que el tiempo de evolución para la aparición de la MD es de al menos 20 años desde inicio de la diabetes. En la mayoría de los reportes de casos analizados, se trata de pacientes con historia de DBT tipo I insulino dependiente.

En concordancia en el estudio realizado por Mysler y col¹⁸ en el Hospital Italiano de Buenos Aires y en las publicaciones internacionales, la edad media de presentación fue de 36/38 años y debuta como nódulo palpable unilateral en la mayoría de los casos.

Clínicamente se presenta como una masa mamaria única o múltiple, en una o en ambas mamas, de rápido crecimiento, habitualmente en localización subareolar, de consistencia firme o dura, indolora, móvil y sin compromiso de la piel que la recubre.³¹ Estas características sugieren la sospecha de malignidad por lo cual es fundamental excluir esta posibilidad. El 67% de los pacientes tendrán más de una lesión a lo largo de su vida.²⁶

El examen clínico y estudios de imágenes no pueden diferenciar la MD del carcinoma y, en última instancia, el diagnóstico solo puede ser realizado mediante histología a partir de biopsia central o por escisión.¹⁹ Las manifestaciones clínico radiológicas llevan a procedimientos innecesarios por sus similitudes con la patología maligna.³³

Su diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia core, resultando en un gran número de casos insuficiente y requiriendo biopsia excisional.

Su alta tasa de recurrencia que va del 42% al 80% dentro de los 5 años posteriores a la biopsia inicial¹³, suelen presentarse como masas bilaterales y más extensas, que dan lugar a dilemas y desafíos en la terapéutica a emplear.

Fisiopatología

Debiera entenderse la génesis de la patología partiendo de la base de un mal control metabólico, donde se evidencia más aun por su asociación con la retinopatía y la nefropatía dicho anteriormente y como tal, multifactorial.

La insulina presenta una acción mitogénica regulando el crecimiento, la diferenciación y la transformación celular. A través de la estimulación de los factores de crecimiento para la insulina (IGF-I y IGF 2, péptidos mitogénicos y antiapoptóticos) estimula la síntesis de ADN y proliferación celular teniendo acción sinérgica con los estrógenos. De esta manera se activa la tirosina quinasa siguiendo dos caminos de acción, una vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3-K) y otra estimulando a la proteína mitogénica MAP K. Tanto la obesidad como la diabetes genera resistencia a la estimulación de insulina. La IR-HC también puede estar potenciada en el síndrome de ovario poliquístico, la acantosis nigricans, la hiperinsulinemia basal y el hiperandrogenismo. Esta condición sobre expresa la vía mitogénica activando la MAP K y potenciando factores de crecimiento (IGF-1), factores inflamatorios y la acción mitogénica de los estrógenos, propiciando el desarrollo de un cáncer de mama.⁵

El gen supresor p53 ubicado en el cromosoma 17 inhibe el desarrollo tumoral a través de la activación de genes p21 y BAX. El p21 detiene la replicación del ADN dañado y el BAX el ciclo celular en G1, aumentando la apoptosis. La sobreexpresión del gen p53 mutado aumenta los receptores para insulina y el IGF-1, estimulando la proliferación celular.²⁷

La fisiopatología podría deberse al depósito estromal de colágeno y la infiltración celular de linfocitos B de causa autoinmune. Pudiendo coexistir con patología tiroidea de tipo autoinmune.

La patogenia de la MD según Tomaszewski³⁵, se considera secundaria expansión de la matriz extracelular que podría deberse tanto a un aumento en la producción como a un defecto en la degradación, el aumento de la glucosa tiene un efecto genómico en el aumento de la matriz extracelular, estimulando la transcripción y las vías de ARNm.

Por otro lado, la matriz extracelular en los pacientes diabéticos tiene características distintivas producto de glicosilación no enzimática de las proteínas, lo cual produciría en primera instancia una expansión

de la misma. La principal proteína que sufre esta modificación es el colágeno, quien al alterar su estructura podría funcionar con antígeno (neo antígeno) y por tal estimular la respuesta inmunológica con la producción de auto anticuerpo y la expansión clonal de células B linfocíticas.

Sidemman³⁰ plantea que el papel de la administración exógena de insulina, que en un momento se pensó que podría estar relacionada al desarrollo de la MD ha quedado prácticamente descartada y refiere que las reacciones auto inmunitarias serían secundarias a la acumulación anormal de matriz extracelular, siendo ésta una manifestación de los efectos de la hiperglucemia sobre el tejido conjuntivo. La glicosilación y el aumento de las uniones intermoleculares producirían un colágeno resistente a la degradación.²³

Por otro lado, si bien el origen de la MD es desconocido, la insulina de administración exógena podría tener un rol como una de las posibles causantes de la reacción infamatoria o inmunitaria ya que esta patología no se ha visto en pacientes diabéticos tipo II con resistencia aumentada a la insulina sino en insulino-requirientes tanto tipo I como tipo II.

Cabe considerar otros mecanismos para la expansión de la matriz extracelular, otras causas de aumento del colágeno en pacientes diabéticos, como es el metabolismo anormal del colágeno. Éste puede también ser debido a la isquemia tisular producida por el daño en la microvasculatura. Una mayor estabilidad y menor solubilidad de las fibras de colágeno, aumenta en entrecruzamiento de las mismas, siendo una de sus causas la glicosilación no enzimática en pacientes diabéticos. El aumento del atrapamiento de proteínas no glicosiladas por el colágeno glicosilado, producto del aumento de la permeabilidad vascular podría ser otra de las causas del aumento de la matriz extracelular.²²

Características imagenológicas

La MD simula según sus características imagenológicas un cáncer de mama no logrando resultados concluyentes en ninguno de los casos. Su diagnóstico imagenológico es, a su vez, de gran dificultad interpretativa. Estos parámetros inespecíficos desembocan en tratamientos que no logran erradicar la enfermedad, más aún si se ignora el contexto de la enfermedad de base, la cual es sistémica.⁹ Por las características de la lesión, que se parecen a las del CM, se compli-

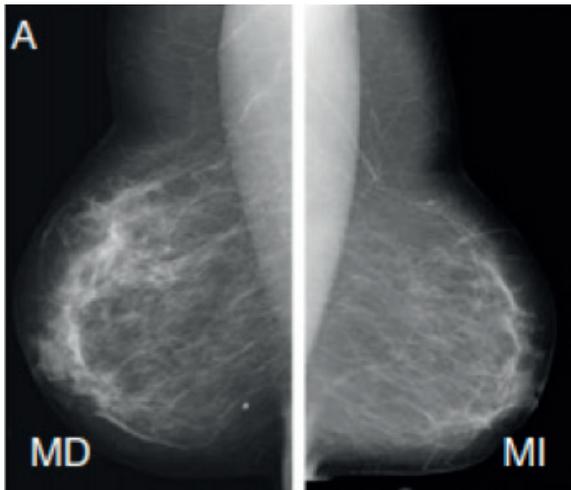


Figura 1. Mamas de predominio graso con asimetría de densidad a favor de cuadrantes superiores de mama derecha, que corresponde a un área de mastopatía diabética (MD).²⁵

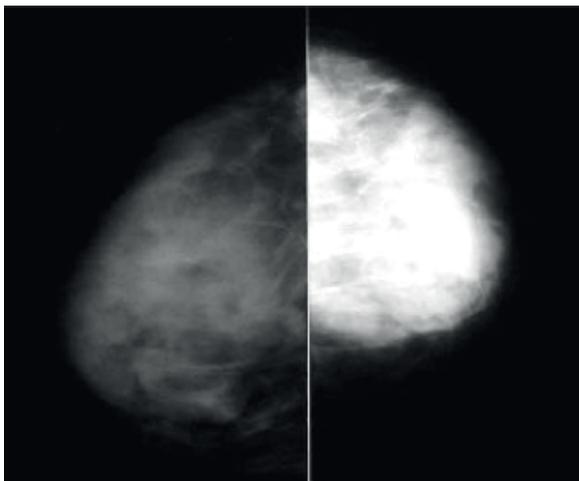


Figura 2. Mamografía con mamas densas (ACR4) y densidad de márgenes ocultos en CSE de mama derecha.¹⁸

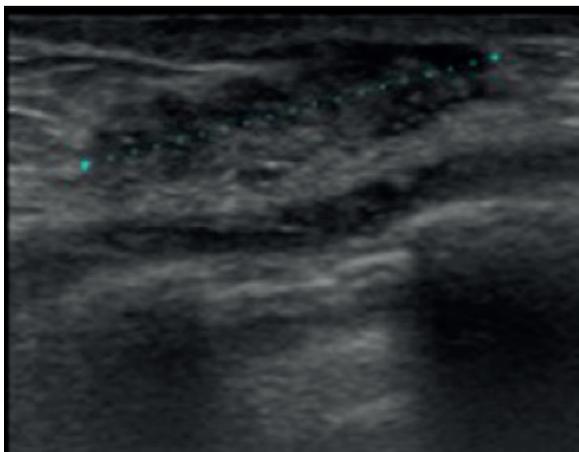


Figura 3. Área hipoeoica de límites mal definidos.¹

ca su diagnóstico sin lograr establecer aún criterios imagenológicos que resulten patognomónicos.

No hay características específicas de mamografía diagnóstica de MD, en la mayoría de las ocasiones, las lesiones están ocultas en mamografía.²⁴ Sí se pueden identificar densidades tisulares asimétricas mal definidas, no asociadas a micro calcificaciones en mamas densas¹⁸ Por tratarse en la mayoría de los casos de pacientes pre menopáusicas que por tanto tienen mamas con tejido glandular denso, se dificulta aún más la identificación y su análisis.

Generalmente, se identifica una asimetría de densidad entre ambas mamas, sin observarse ningún nódulo dominante ni micro calcificaciones sospechosas. Los hallazgos mamográficos son poco específicos y por ello esta es una prueba diagnóstica poco específica, aunque debe realizarse en todos los casos.¹⁸

Se entiende por asimetría a un área de mayor densidad mamográfica de una mama vs la otra en una o ambas incidencias (craneocaudal y medio lateral oblicua). Presenta bordes cóncavos y áreas de densidad grasa que se entremezclan con áreas de mayor densidad.

En la MD la asimetría que se presenta, en la mayoría de los casos, es la de un área de tejido fibroglandular que solo se visualiza en una proyección mamográfica.

A nivel ecográfico se descubren lesiones mal definidas, sólidas e hipoeoicas con una característica sombra acústica posterior, más intensa que en la mayoría de los cánceres. Con el Doppler se observa que generalmente no existe hiperflujo, algo que habla a favor de una lesión benigna, ya que el cáncer de mama presenta una hipervascularización que se refleja mediante esta técnica.

La presentación ecográfica más frecuente (50%) es la de nódulo-masa, sólido hipoeoico, de tamaño variable (1-5 cm), con contornos mal definidos, con sombra acústica posterior y sin señal Doppler color en su interior.

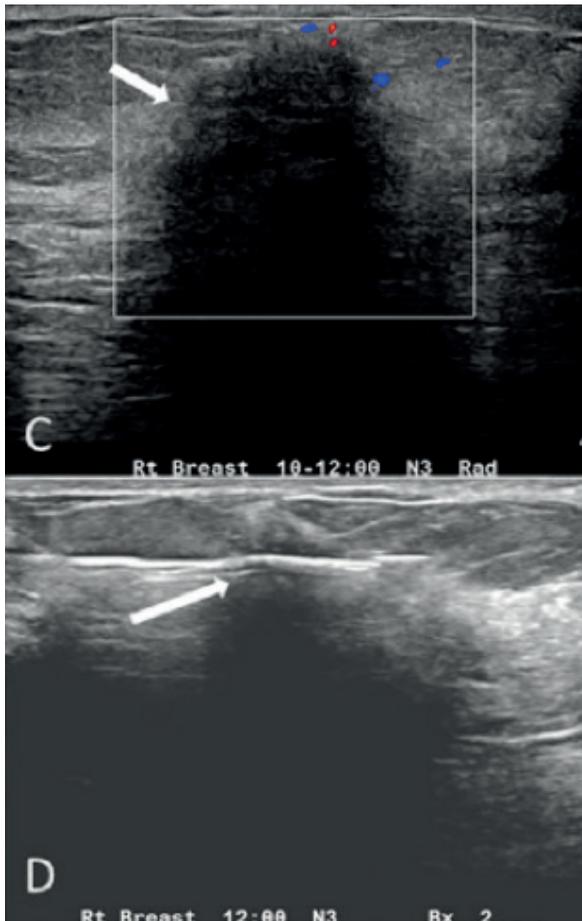


Figura 4. Masa hipoecoica irregular con sombra acústica posterior y vascularización periférica. Br V.¹⁰

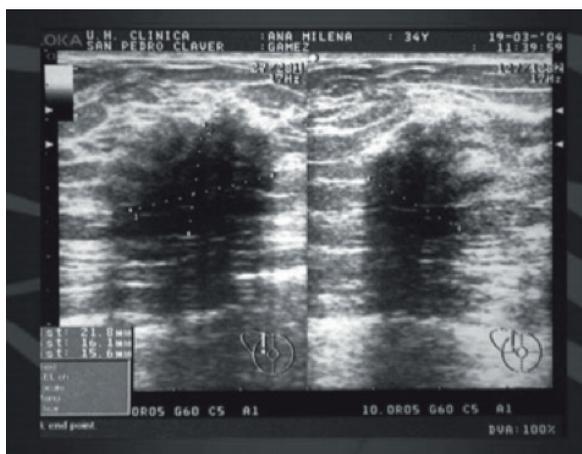


Figura 5. Masa sólida de bordes irregulares y distorsión de la arquitectura que sugieren proceso evolutivo maligno.⁸

La sombra acústica posterior, secundaria a fibrosis, es distintiva de esta patología.³³

Ante la lectura conjunta de ecografía y mamografía en todos los casos de la bibliografía revisada se incluyeron dentro de la categoría de BI-RADS como Br IV o Br V, requiriendo por tanto su estudio anatomopatológico.

En contraste en la RM el hallazgo más frecuente es el realce nodular multifocal con curvas de captación, velocidad y lavado no concluyentes de lesión maligna. El hallazgo más frecuente en la RM es el realce en anillo multifocal en la zona sintomática.

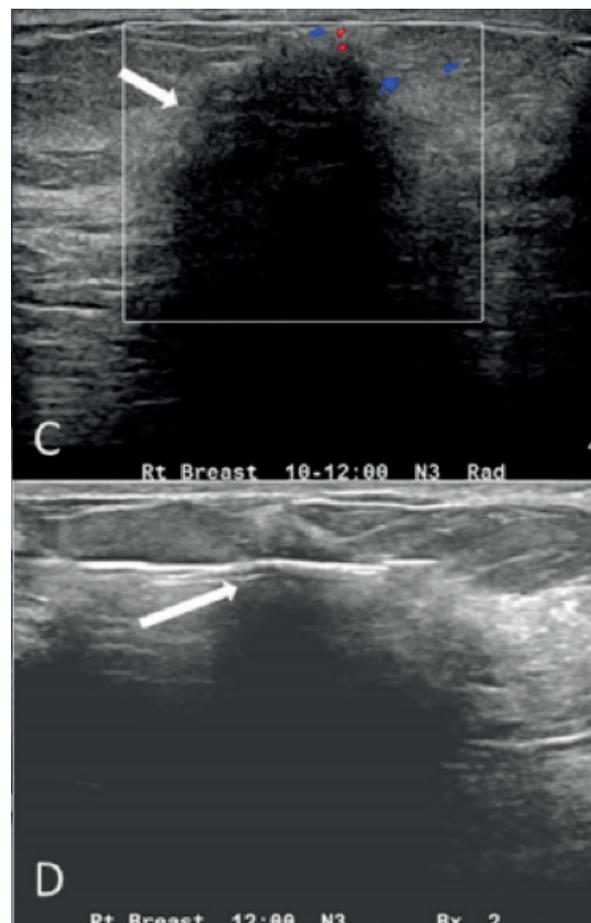


Figura 6. C. Masa hipoecoica irregular con sombra acústica posterior y Doppler periférico Br V. D. Biopsia guiada por ecografía cuyo hallazgo anatomopatológico fue mastopatía diabética.³³

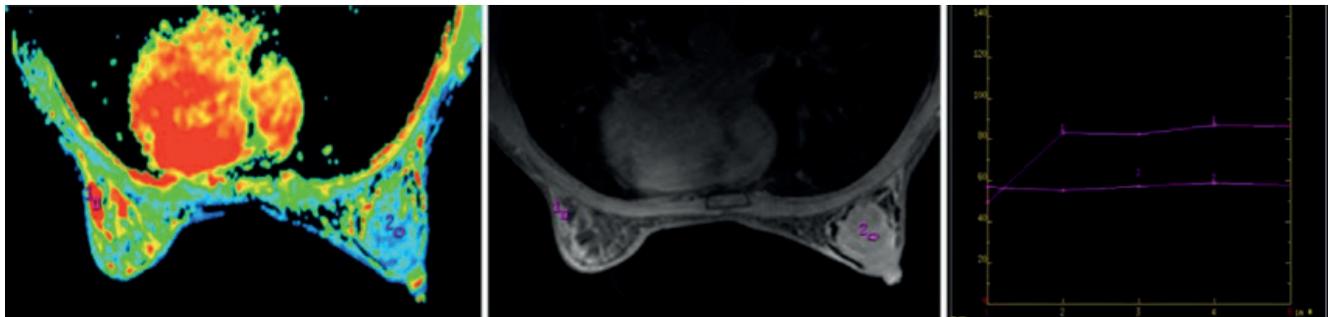


Figura 7. Luego de la administración de contraste se evidencian masas con márgenes mal definidos y un área pseudonodular hipervascularizada con una curva de captación de tipo II.¹

En el reporte de caso realizado por Sakuhara²⁸ se evidencia en la masa mamaria realces irregulares heterogéneos en fase retardada, luego de la inyección de contraste, si bien el cáncer de mama escirro puede mostrar un aspecto similar a estas curvas cinéticas, estos hallazgos podrían ser uno de los hallazgos típicos de la MD tanto en RNM como en tomografía. Sin embargo, es posible que estos datos no siempre sean útiles a la hora de diferenciarlos del CM.

Si bien la RNM sería un buen método para diferenciar la patología de la malignidad, por el tipo de curva cinética que presentan, con un lavado progresivo lento o meseta típico de las lesiones benignas, una biopsia central o escisional es esencial para realizar el diagnóstico.

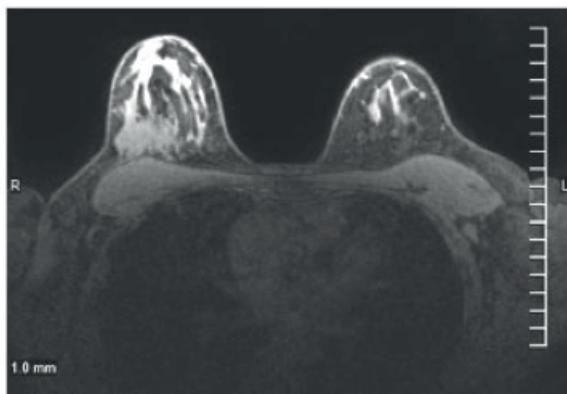


Figura 5. RM T1 con contraste.



Figura 6. RM sagital T2 sin contraste.

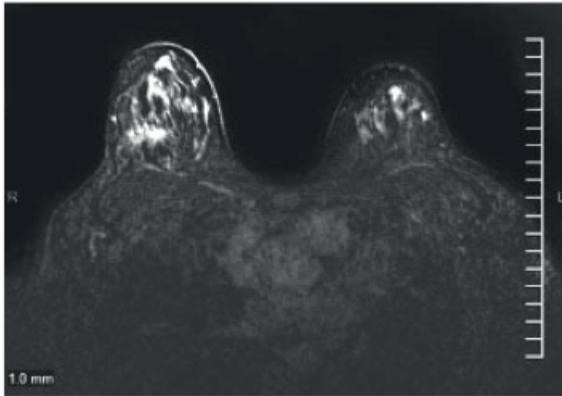


Figura 7. RM con contraste, técnica dinámica con sustracción.



Figura 8. Ecografía con biopsia core de la misma paciente.

Figura 8. La RM mostró área focal nodular coincidente con los hallazgos ecográficos, sin realce en las secuencias dinámicas por lo cual no se realizaron curvas cinéticas. RM puede colaborar en el diagnóstico diferencial, al no evidenciar realce patológico estroma.¹⁸

Características anátomo-patológicas

El diagnóstico histológico es indispensable cuando existe sospecha clínica y radiológica de MD. El interrogante se plantea sobre la forma de obtención de material para la biopsia. Se ha sugerido que el diagnóstico podría obtenerse mediante citología por punción aspirativa y también utilizar este método para el seguimiento de las pacientes, sin embargo el procedimiento resulta útil en no más de la mitad de los casos, al no lograr obtener suficiente muestra para estudio, por tratarse de masas duras y firmes.³⁷ Por tal motivo, para establecer el diagnóstico definitivo se considera más adecuado la realización de biopsias que pueden ser abiertas o de preferencia biopsia core.⁴

Acorde a la bibliografía revisada, no se sugiere realizar punción aspiración con aguja fina, solo toma relevancia en el trabajo de Rollins²⁶ donde describe el procedimiento como dificultoso por tratarse de una masa duro elástica producto de la importante reacción fibrosa sin identificar en ninguno de los fragmentos características de hiperplasia atípica o malignidad y obteniéndose como patognomónico tejido fibroso hialinizado denso.

En conclusión, acorde a lo revisado tanto en bibliografía nacional como internacional, es condición imprescindible la obtención de material histológico para su análisis y correcto diagnóstico diferencial.

Macroscópicamente, la lesión aparece como áreas de tejido fibroso indurado, de contornos mal definidos. Al corte, la coloración es blanco grisácea, homogénea y, a diferencia de la mastopatía fibroquística, no aparecen quistes. Los tamaños de las lesiones oscilan entre 1 y 6 cm de diámetro máximo.¹⁷

Microscópicamente: Se observa tejido mamario con estroma colágeno de aspecto queiloide, con células epitelioides poligonales dispersas (miofibroblastos), Éstos son macrófagos activados con predominio de función secretora. Se observan en las reacciones granulomatosas, siendo las células más características. Presentan un citoplasma pálido y núcleo vesiculoso. Acompañados además por atrofia lobular e infiltrado inflamatorio perivascular y lobulillar constituido principalmente por linfocitos. Se presenta como una intensa fibrosis con pequeños cúmulos de elementos inflamatorios periductal y canalicular.

Lo que lo diferencia histológicamente con un carcinoma es la ausencia de infartos, esteatonecrosis, ectasia ductal y otras alteraciones inflamatorias que podrían llevar a sospecharlo.

La lobulitis se define como un infiltrado de células mononucleares (monocitos y macrófagos) en los lóbulos mamarios con infiltración del epitelio lobulillar por las mismas. La ductitis como un infiltrado de al menos un cúmulo de células mononucleares en una porción del conducto. La perivasculitis como capilares o vénulas con al menos un infiltrado de células mononucleares. La fibrosis queiloide al menos un área de 5 mm de diámetro de fibrosis queiloide densa con bandas alternadas de colágeno hialinizado denso y grado variable de eosinofilia.

Tomaszewski en su trabajo describe las células como “fibroblasto epitelioides” (FE), células epitelioides redondeadas con abundante citoplasma y un núcleo oval. A diferencia de los histiocitos que normalmente se encuentran en grupos pequeños, los FE se encontraron como células individuales aisladas una de otras por colágeno denso con una distribución similar a los fibroblastos fusiformes. Es constante la presencia de fibroblastos epitelioides en el estroma.²

Las células fibroblásticas y miofibroblásticas en ocasiones presentan cierto grado de pleomorfismo nuclear que puede inducir a confusión con un carcinoma.

La inmunohistoquímica no está indicada para el diagnóstico de la mastopatía diabética, pero puede ser útil en el diagnóstico diferencial con el carcinoma lobulillar invasor en los casos en que las células epitelioides son particularmente numerosas. En este caso las células epitelioides expresan la vimentina y la actina de músculo liso, pero nunca la citoqueratina¹¹ Estos marcadores confirman su naturaleza fibroblástica.



Figura 9. Infiltrado linfocitario rodeando un ducto mamario.⁶

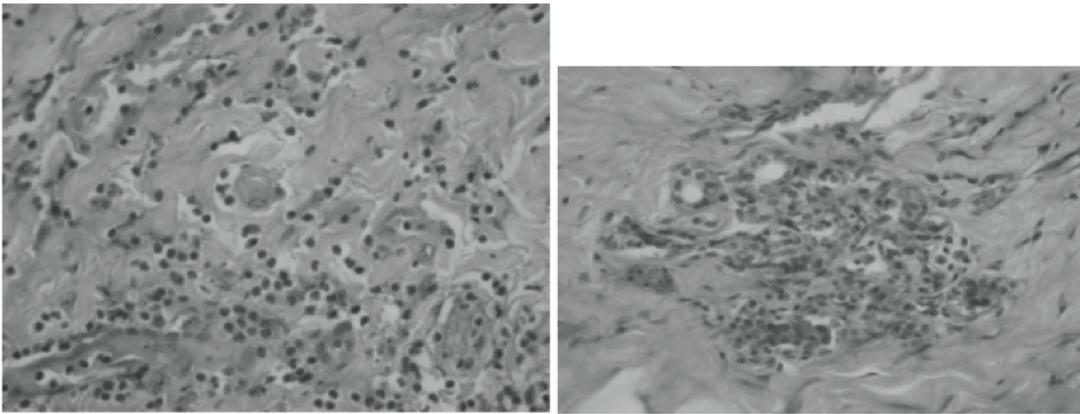


Figura 10. A. Linfocitos perivascular, alrededor de conductos y en los lobulillos.
B. Atrofia lobular.⁹

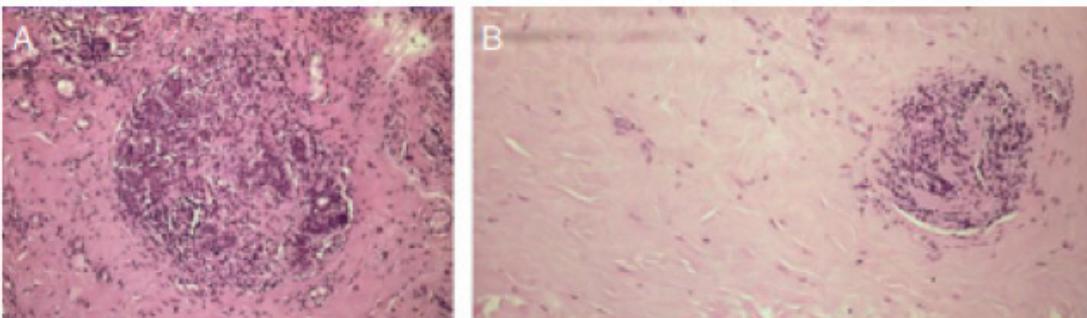
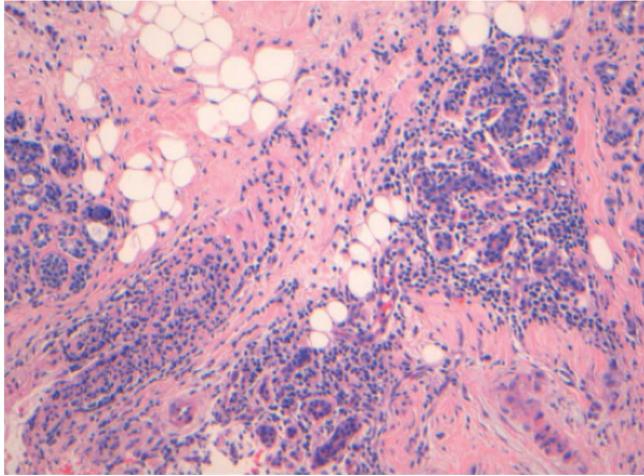


Figura 11. A. Estadio inicial de la enfermedad con importante infiltración de los lobulillos por linfocitos B maduros policlonales, que tienden a penetrar en el epitelio. B. Estadio avanzado de la enfermedad donde se observa esclerosis e involución de los lobulillos y disminución del infiltrado linfocitario. Los lobulillos quedan rodeados por estroma denso de colágeno.¹⁴



Biopsia core de masa central recurrente con lobulitis linfocitaria esclerosante.¹⁶

Los FE mostraron inmunohistoquímica variable para actina musculo específica y antiqumotripsina y negativos para desmina, lizocima y S 100. Siendo siempre positivos para MB2.³⁵

Otro punto para destacar en la anatomía patológica es que, en las mastitis no diabéticas, los infiltrados linfocitarios son de tipo T predominantemente.¹⁴

Según lo evaluado hasta el momento la presencia de FE y linfocitos B perivasculares pareciera ser condición, sin ser imprescindible para el diagnóstico anatomopatológico de la patología. Los FE parecerían disminuir la sensibilidad, pero aumentar la especificidad del diagnóstico.³⁰

También se han descrito proliferaciones fibrosas mamarias benignas en pacientes diabéticos no insulino dependientes y en pacientes con otros desórdenes endocrinos particularmente alteraciones tiroideas. La asociación de infiltración linfocítica con cambios epiteliales remeda a las lesiones linfoepiteliales que afectan a otras glándulas (ej., síndrome de Sjogren, lesiones linfoepiteliales de la parótida y tiroiditis de Hashimoto). En cada uno de estos se asocia la infiltración linfocítica con lesión epitelial y evidencia de fenómenos autoinmunes.²⁹

El rol del diagnóstico histológico por biopsia core dirigida y la experiencia del patólogo son fundamentales para describir la entidad y poder diferenciarla.

Diagnósticos diferenciales

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la MD podemos encontrar otro tipo de mastopatía, presentes en pacientes pre menopáusicas:

- Mastitis de células plasmáticas²¹ que es una forma extrema de mastitis periductal difícil de diferenciar con el carcinoma inflamatorio por presentar signos inflamatorios cutáneos, piel edematosa con masas duras por debajo. Es frecuente la retracción del pezón y la secreción espesa con ganglios homolaterales positivos. Presenta imagen mamográfica de calcificaciones difusas que siguen la orientación de los conductos, intra o periductal.
- Mastitis granulomatosa,¹² una patología benigna de la mama con una base autoinmune que clínica y radiológicamente se asemeja a

un carcinoma. Su hallazgo clínico más frecuente en una masa mamaria unilateral, de tipo inflamatorio. Histológicamente refleja una reacción inflamatoria granulomatosa con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas, además de linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares.

- Mastopatía fibroquística⁷ que se presenta como mastalgia cíclica con una zona dura en una o ambas mamas producto de la proliferación de tejido conectivo, epitelial con presencia de quistes focales o difusos. Imagenológicamente se describen como Br II o Br III e histológicamente como áreas de fibrosis, proliferación epitelial, adenosis y quistes que pueden presentar hiperplasia intraductal o lobulillar típica o atípica.

Dentro de las proliferaciones linfocíticas:

- Linfomas no hodgkinianos primarios²⁰ que se presentan como una masa expansiva de la mama de rápido crecimiento, generalmente se trata de un tumor fijo a la piel y en ocasiones con signos inflamatorios cutáneos. Mamográficamente son masas tumorales de bordes irregulares con o sin compromiso ganglionar axilar. Su estudio mediante PAAF (punción aspiración con ajuga fina) tiene mejor redito que el estudio por congelación, en el cual tiene limitaciones diagnósticas llevando a errores y confusión con un carcinoma.

Otras patologías menos frecuentes son: la paniculitis lúpica o mastitis lúpica, un subtipo de lupus cutáneo de etiología autoinmune que se presenta entre la 3ra y 6ta década de la vida, predominantemente en el sexo femenino y que cursa con dolor e hipersensibilidad producto de la inflamación del tejido celular subcutáneo, piel atrófica, ulceración, eritema, poiquilodermia, placa indurada y nódulos subcutáneos. Los nódulos reumatoideos y la enfermedad de Rosai- Dorfman.

Y, por último, el más temido, el carcinoma lobulillar invasor. Resulta particularmente dificultoso el diagnóstico diferencial con la mastopatía fibroquística y el carcinoma lobulillar invasor por lo ya antes descripto.

Tratamiento

La mastopatía de las pacientes diabéticas insulino dependientes no es otra cosa más que la manifestación crónica de eventos sistémicos de tipo endocrino metabólicos y locales de características autoinmu-

nes y microvasculares. Por lo cual, el tratamiento está ligado fundamentalmente a la enfermedad de base, la diabetes.

La evolución clínica de la patología depende del tratamiento de base una vez descartado el carcinoma lobulillar infiltrante.

El tratamiento depende fundamentalmente del diagnóstico de sospecha y la acertada descripción histológica, no recomendándose la extirpación quirúrgica por constituir lesiones que desaparecen espontáneamente o de presentación irregular.⁹

Presentas tasas de recurrencia variables que alcanzan un 30%,²⁴ pudiendo llegar hasta un 60%. Existe la posibilidad de realizar seguimiento dada la alta incidencia de lesiones múltiples y recurrentes, contando con una adecuada biopsia que confirme el diagnóstico.

La cirugía es innecesaria si el diagnóstico se confirma. La resección puede realizarse en los casos de deformación o dolor intenso. Deberán normalizarse los niveles de glucosa en sangre⁵ siendo éste el tratamiento adecuado.

Rollins²⁶ recomienda que en un paciente con diagnóstico previo de mastopatía diabética, la lesión debe evaluarse con aguja fina aspiración. Si los hallazgos citológicos y clínicos son compatibles con mastopatía diabética, la clínica conservadora se podría considerar la realización de tratamiento expectante y seguimiento.

Si bien los autores concuerdan en no extirpar la lesión, en los trabajos revisados la mayoría lo hacen siendo los motivos más frecuentes la solicitud de la paciente, ansiedad por parte de la misma y aquellos casos donde la anatomía patológica no logro ser concluyente en su diagnóstico. Otro punto a considerar es la presentación de las lesiones y si son únicas o múltiples.

En cuanto a la periodicidad del control, algunos autores sugieren realizarlo a los 4 meses con ecografía y mamografía, luego semestral y anual y otros una vez obtenido el diagnóstico de certeza planean el seguimiento anual de las pacientes. En caso de no presentar modificaciones imagenológicas ni aumento del tamaño, se continua igual esquema, caso contrario evaluar y eventualmente realizar nueva punción histológica o cirugía según cuadro clínico.

III. CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo redactado anteriormente la MD constituye una patología de sospecha en pacientes jóvenes teniendo en cuenta la incidencia cada vez mayor de cáncer de mama y a edades más tempranas, obligándonos a pensarla a pesar de ser poco frecuente.

La diabetes insulino requirente, por el contrario, es una patología cada vez más frecuente a nivel mundial al igual que otros trastornos tipo endocrino metabólicos que involucran la producción de auto anticuerpos. El número de personas con diabetes aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 (OMS). Esto constituye un motivo más que suficiente para pensar en que la mastopatía diabética pudiera aumentar su incidencia en los años venideros y que por tal debemos darle un lugar para su estudio y tenerla en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de mastitis.

El reconocimiento de esta lesión es relevante, caso contrario los pacientes con MD pueden ser sometidos a múltiples biopsias escisionales innecesarias. Debemos tener en cuenta que la MD no constituye un factor de alto riesgo para cáncer de mama ni se trata de una patología pre maligna.

Cada paciente carga con sus antecedentes tanto personales como familiares y el miedo al cáncer de mama, esto hace que como profesionales debamos comprender la angustia que puede conllevar esta patología que aún presenta algunos interrogantes y tratarla desde una visión multidisciplinaria acompañando a quien la padece.

REFERENCIAS

1. Allué M, Arribas MD, Guemes A. Diabetic mastopathy: Differential diagnosis of breast carcinoma. *Breast J.* 2020 Jul;26(7):1416-1417. doi: 10.1111/tbj.13785. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32067328. ◀◀
2. Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis--a source of confusion with invasive carcinoma. *Mod Pathol.* 1994 Jan;7(1):49-54. PMID: 8159652. ◀
3. Byrd BF, Hartmann WH, Graham LS, et al. Mastopathy in insulin-dependent diabetics. *Ann Surg* 1988; 205:529–32. ◀
4. Camuto PM, MD, Zetrenne E, Ponn T. Diabetic mastopathy. A report of 5 cases and a review of the literature. *Arch Surg* 2000; 135: 1190-3. ◀◀
5. Cassab LF *Revista Argentina de Mastología* 2010; 29(105): 345-348 Artículo de revisión mastopatía diabética. ◀◀
6. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol.* 2000 Apr;113(4):541-5. doi: 10.1309/K5HM-9603-PQ5T-KY3F. PMID: 10761456. ◀
7. Gallo Vallejo JL, Mas Masats Mastopatía fibroquística. Aspectos controvertidos *Clinica e Investigacion en Ginecología y Obstetricia.* Elsevier Volume 40, Issue 6, November–December 2013, Pages 269-276. ◀
8. González Mariño Mastopatía diabética. Hospital Central de la Policía. Universidad Nacional de Colombia. Fundación Universitaria San Martín. Bogotá DC. Colombia. *Revista Médicas UIS* Vol. 27 n 3 final2. ◀
9. Gorodner, Arturo M., et. al., 2015. Mastopatía diabética: una entidad infrecuente a diferenciar. *Revista de la Asociación Médica Argentina.* Buenos Aires: Asociación Médica Argentina, vol. 128, no. 2, p. 15-18. ISSN 0004-4830. ◀◀◀
10. Gupta S, Goyal P, Thumma S, Mattana J. Diabetic Mastopathy Masquerading as Breast Cancer. *Am J Med.* 2019 Apr;132(4): e533-e534. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.008. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30611832. ◀
11. Hadj AI, Ben Abdallah N, Khiari K, Ben Salem L, Cherif L, Mrad K, Ben Romdhane K, Rahal K, Ben Maíz H, Masthopathie fibreuse diabétique. *Ann Endocrinol.* 2002;63(3):235-9 ◀
12. Jiménez González M Mastitis granulomatosa Vol. 42. Núm. 3. páginas 141-144 (Julio - Septiembre 2015) DOI: 10.1016/j.gine.2014.02.001 ◀
13. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, CroTTY TB. "Diabetic mastopathy," or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Jan;25(1):121-6. doi: 10.2337/diacare.25.1.121. PMID: 11772912. ◀
14. Lammie GA, Bobrow LG, Staunton MDM, et al: Sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast-Evidence for an autoimmune pathogenesis. *Histopathol* 19:1520, 1991. ◀◀
15. Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. *Radiology* 1989; 172:667–70. ◀
16. Mackey SP, Sinha S, Pusey J, Chia Y, McPherson GA. Breast carcinoma in diabetic mastopathy. *Breast.* 2005 Oct;14(5):392-8. doi: 10.1016/j.breast.2004.09.016. PMID: 16216743. ◀
17. Martínez Agulló, A. Caballero Garate, C. Lloret Pastor, O. Burgués Gasió, F.J. Ampudia-Blasco. Mastopatía diabética: diagnóstico y tratamiento *Diabetic mastopathy: diagnosis and treatment.* *Av Diabetol.* 2008; 24(3): 210-213. Septiembre 2017 ◀
18. Mysler, Daniel, Sarquis, Flavia, Castro Barba, Mariana, Millar, Bárbara, Blejman, Oscar, Lorusso, Claudio, & Wernicke, Alejandra. (2009). IMÁGENES EN MASTOPATIA DIABÉTICA. *Revista chilena de radiología,* 15(4), 192-196 ◀◀◀
19. Ng WK, Chan SK, Kwok KM, Fung PY. Diabetic mastopathy: a breast carcinoma mimic. *Hong Kong Med J.* 2019 Jun;25(3):251.e1-251.e3. doi: 10.12809/hkmj187514. PMID: 31182674. ◀
20. Pardo G, Mario, & Burgos S, Nelson. (2003). LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE LA MAMA. *Revista chilena de obstetricia y ginecología,* 68(4), 330-332. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000400012> ◀
21. Paredes Quiles M, C. García Zamora mastitis de células plasmáticas. Una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del carcinoma inflamatorio. *Elsevier Cir Esp.* 2013;91(Espec Congr 2):711 Cirugía Española. ◀

22. Perejda AJ. *N Engl J Med* 318:1315-1321, 1988 15. Vascular and cutaneous complications of diabetes mellitus: The role of nonenzymatic glucosylation of collagens. *Connective Tissue Disease: Molecular Pathology of the Extracellular Matrix*. New York, NY, Dekker, 1987, pp 475-490 ◀
23. Pérez P, Juan Antonio, & Carrasco L, Cristián. (2003). Mastopatía diabética: Un diagnóstico poco habitual. *Revista médica de Chile*, 131(11), 1305-1308. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003001100012> ◀
24. Rajasundaram S, Vijayakumar V, Chegu D, Uday Prasad PV, Vimalathithan SN, Saravanan S, Venkatesan R. Diabetic mastopathy-An uncommon presentation of a common disease. *Breast J*. 2020 Jul;26(7):1409-1411. doi: 10.1111/tbj.13745. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908050 ◀◀
25. Ricart Selmaa, V, J. Camps Herreroa, C. Martínez Rubioa, R. Cano Munoz ~ b, P.J. González Noguera, M. Forment Navarro y J. Cano Gimenoa Mastopatía diabética: clínica, hallazgos radiológicos y anatomopatológicos y tratamiento Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia, España ◀
26. Rollins SD. Fine-needle aspiration cytology of diabetic fibrous mastopathy. *Diagn Cytopathol*. 1993 Dec;9(6):687-90. doi: 10.1002/dc.2840090618. PMID: 8143547 ◀◀◀
27. Rosen P. *Rosen's Breast Pathology: Inflammatory and reactive tumors*. Lippincott- Raven Publishers, New York, 1997; pp.46-9. ◀
28. Sakuhara Y, Shinozaki T, Hozumi Y, Ogura S, Omoto K, Furuse M. MR imaging of diabetic mastopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Nov;179(5):1201-3. doi: 10.2214/ajr.179.5.1791201. PMID: 12388498. ◀
29. Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocytic mastopathy. An autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol*. 1990 Jun;93(6):725-30. doi: 10.1093/ajcp/93.6.725. PMID: 1693260. ◀
30. Seidman JD, Schnaper LA, Phillips LE. Mastopathy in insulin-requiring diabetes mellitus. *Hum Pathol*. 1994 Aug;25(8):819-24. doi: 10.1016/0046-8177(94)90253-4. PMID: 8056424. ◀◀
31. Shaffrey JK, Askin FB, Gatewood OM, Brem R. Diabetic Fibrous Mastopathy: Case Reports and Radiologic-Pathologic Correlation. *Breast J*. 2000 Nov;6(6):414-417. doi: 10.1046/j.1524-4741.2000.99068. x. PMID: 11348403. ◀
32. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet*. 1984; 1:193-195. ◀
33. Sonali Gupta, MDa Pradeep Goyal, MDb Soumya Thumma, MDa Joseph Mattana, MDa a Department of Medicine, St. Vincent's Medical Center, Bridgeport, Conn b Department of Radiology, St. Vincent's Medical Center, Bridgeport, Conn <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.008> ◀◀
34. Suárez S, Sánchez N. Diabetic mastopathy: considerations of a case report. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 639 ◀
35. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1992 Jul;23(7):780-6. doi: 10.1016/0046-8177(92)90348-7. PMID: 1612578. ◀◀◀◀
36. Wong KT, Tse GM, Yang WT. Ultrasound and MR imaging of diabetic mastopathy. *Clin Radiol*. 2002 Aug;57(8):730-5. doi: 10.1053/crad.2002.0936. PMID: 12169284.
37. Zimmerli L, Yurtsever H, Conen D, Truninger K. A diabetic breast lump. *Lancet*. 2001 May 26;357(9269):1670. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04823-6. PMID: 11425372. ◀
- Shaffrey JK, Askin FB, Gatewood OM, Brem R. Diabetic fibrous mastopathy. Case reports and radiologic-pathologic correlation. *Breast J* 2000; 6: 414-7
- Andrews-Tang D, Diamond AB, Rogers L, Butler D. Diabetic Mastopathy: Adjunctive Use of Ultrasound and Utility of Core Biopsy in Diagnosis. *Breast J*. 2000 May;6(3):183-188. doi: 10.1046/j.1524-4741.2000.99073. x. PMID: 11348362.
- Mak CW, Chou CK, Chen SY, Lee PS, Chang JM. Case report: diabetic mastopathy. *Br J Radiol*. 2003 Mar;76(903):192-4. doi: 10.1259/bjr/51145312. PMID: 12684235.
- Li AM, Erickson LA. Diabetic Mastopathy. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep;93(9):1334-1335. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.005. PMID: 30193684.
- Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J*. 2007 Nov-Dec;13(6):607-13. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00489. x. PMID: 17983405.

- Agochukwu NB, Wong L. Diabetic Mastopathy: A Systematic Review of Surgical Management of a Rare Breast Disease. *Ann Plast Surg.* 2017 Apr;78(4):471-475. doi: 10.1097/SAP.0000000000000879. PMID: 28272124.
- <https://www.who.int/es>
- Tuncbilek N, Karakas HM, Okten O. Diabetic fibrous mastopathy: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging findings. *Breast J.* 2004 Jul-Aug;10(4):359-62. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21382.x. PMID: 15239797.
- Gump FE, McDermott J. Fibrous disease of the breast in juvenile diabetes. *N Y State J Med.* 1990 Jul;90(7):356-7. PMID: 2385388.
- Chen XX, Shao SJ, Wan H. Diabetic mastopathy in an elderly woman misdiagnosed as breast cancer: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2021 May 16;9(14):3458-3465. doi: 10.12998/wjcc.v9.i14.3458. PMID: 34002158; PMCID: PMC8107902.

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 resaltaré 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.