

153

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 42
Número 153
Marzo 2023



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. Priscila Holub

EDITORES ASISTENTES

Dra. Lucrecia Ballarino

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dra. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dra. Lucila Hansen

Dra. María Noel Hernández

Dr. Carlos Molina

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Luciana Sabatini

Dra. Verónica Sanchoytena

Dr. Francisco Von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

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. 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 Efecto Angelina.
Santiago Acevedo

IN MEMORIAM

- 12** Dr. Emir Alvarez Gardiol
Alejandro Alvarez Gardiol

GUÍA DE RECOMENDACIÓN

- 15** Solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario.
Maria Dolores Mansilla, Santiago Acevedo y Diana Bequelman

SESIONES CIENTÍFICAS TRABAJOS ORIGINALES

- 28** Mamografía con Inyección de Contraste: Experiencia inicial y revisión de la literatura.
D. Lehrer, M. Kaplan, K. Lanzilotti, C. Ugalde, V. Seňuk, F. Rusnok, M. Urrutia, M. Kruchowski
- 47** Radioterapia intraoperatoria de la mama con intrabeam, experiencia de la Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires.
C. Allemand, M. B. Iriarte, F. Diaz, A. Alva, F. Calvo, C. Lorusso, A. Valerio, V. Taboada, R. Ortí, A. Wernicke, F. Corrao

CASO CLÍNICO

- 65** Tratamiento a medida en paciente con recurrencia tardía locorregional Hospital Alemán Unidad de Mastología.
A. Boixart, L. Cermignani, T. Ramilo, G. Gomez Abuin, A. Camargo, F. L. Bianchi, C. Bas, R. E. Castaño
- 73** Metástasis axilares contralaterales en cáncer de mama: ¿Enfermedad sistémica, carcinoma oculto o progresión locorregional? Unidad de Mastología Hospital J.A. Fernández.
C. Álvarez, S. Barchuk, B. Bustos, A. Dupont, S. Gamarra, M. Nasello, A. Núñez de Pierro, M. Pereyra, P. Rodríguez, M. Yoshida, D. Fusari
- 81** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

- 7** The Angelina effect.
Santiago Acevedo

IN MEMORIAM

- 12** Dr. Emir Alvarez Gardiol
Alejandro Alvarez Gardiol

RECOMMENDATION GUIDE

- 15** Request for genetic tests in hereditary breast cancer.
Maria Dolores Mansilla, Santiago Acevedo y Diana Bequelman

CIENTIFIC SESSION
ORIGINAL ARTICLES

- 28** Contrast Enhanced Mammography: Initial experience and review of the literature.
D. Lehrer, M. Kaplan, K. Lanzilotti, C. Ugalde, V. Seňuk, F. Rusnok, M. Urrutia, M. Kruchowski
- 47** Intraoperative radiotherapy of the breast with intrabeam, experience of the Mastology Unit of the Italian Hospital of Buenos Aires.
C. Allemand, M. B. Iriarte, F. Diaz, A. Alva, F. Calvo, C. Lorusso, A. Valerio, V. Taboada, R. Orti, A. Wernicke, F. Corrao

CASE REPORT

- 65** Tailored treatment in patient with Locoregional late recurrence.
A. Boixart, L. Cermignani, T. Ramilo, G. Gomez Abuin, A. Camargo, F. L. Bianchi, C. Bas, R. E. Castaño
- 73** Contralateral axillary metastases in breast cancer: systemic disease, occult carcinoma, or locoregional progression? Mastology Unit Hospital J.A. Fernandez.
C. Álvarez, S. Barchuk, B. Bustos, A. Dupont, S. Gamarra, M. Nasello, A. Núñez de Pierro, M. Pereyra, P. Rodríguez, M. Yoshida, D. Fusari
- 81** Publications Regulations

EL EFECTO ANGELINA

En 2013 se cumplen 10 años del “efecto Angelina”. La actriz, que por aquel entonces estaba casada con Brad Pitt, anuncia en una columna del New York Times que se sometió a una mastectomía bilateral en contexto de haber realizado un estudio genético que evidenció una mutación genómica en el gen BRCA1.¹ En esa publicación, reflexionó sobre su proceso personal a la hora de afrontar las implicancias, e hizo hincapié en que las mujeres deben tomar sus propias decisiones con conocimiento de causa.

Angelina Jolie en ese momento era una de las principales actrices de Hollywood, y como lo describió posteriormente el artículo de la revista TIME “durante mucho tiempo ha sido un símbolo del ideal femenino, que en sentido estricto significa belleza femenina. Su cuerpo ha sido una dimensión clave de su fama; ahora puede ser una dimensión aún mayor de su influencia”.²

La decisión de hacer pública su historia personal fue una noticia relevante. La salud de personas con alta exposición pública es llamativamente atrayente para muchos y genera cambios no solo en aquellos que lo cuentan, sino también en las distintas comunidades. Hay múltiples ejemplos, como el de Christopher Reeves, conocido por interpretar a Superman en el cine, un personaje inmune a las lesiones, fue arrojado de un caballo mientras practicaba equitación y quedó cuadripléjico y con ello, la comunidad de lesionados medulares tuvo un hombre mucho más poderoso que un superhéroe. Yendo a la historia reciente, que Emiliano Martínez explique que consulta sus miedos en el arco con su psicólogo, permite que los estigmas de la salud mental queden de lado. Estas declaraciones pueden esti-

mular el interés público y la concientización sobre enfermedades o procedimientos médicos, inspirar a otros a enfrentarse a problemas médicos similares y promover políticas de salud pública.³

En 10 años muchas cosas cambiaron en la medicina asistencial, pero sin dudas la genética (en el sentido amplio de la palabra) actualmente ocupa un rol más que determinante. Cuando se publicó el artículo del New York Times un estudio genético costaba aproximadamente 3000 dólares. Actualmente los costos rondan los 200/400 dólares aun cuando se estudian mayor cantidad de genes que en 2013.⁴ No solo se ven los cambios en el costo; la precisión, la velocidad y la evidencia de las distintas mutaciones son otros grandes ejemplares.

A partir de mayo de 2013 se puso en evidencia el "efecto Angelina". Publicaciones como las de Desai y Jenna demuestran aumentos significativos en el número de estudios BRCA1-2 pasando de 16,0 a 20,7 cada 100.000 mujeres a partir de junio de 2013.⁵ En cuanto al número de mastectomías bilaterales o mastectomías de reducción de riesgo, en general hubo una marcada diferencia en la tasa de mastectomías antes y después de mayo de 2013. Específicamente, hubo un aumento después de la fecha del editorial de Angelina Jolie, con un 0,2% cada mes antes del editorial, y 0,9% después de mayo de 2013.⁶ En general, el efecto Angelina Jolie representa un impacto duradero de una celebridad en la concientización sobre la salud pública, con aumentos significativos en las tasas de pruebas genéticas y mastectomías, que fueron medibles y se mantuvieron durante varios años.

El respaldo de los "famosos" puede tener un efecto importante e inmediato en el uso de los servicios de salud en general. Los anuncios de este tipo pueden ser un medio barato de llegar rápidamente a un público amplio, pero puede que no se dirijan con eficacia a las subpoblaciones con mayor riesgo de padecer la enfermedad subyacente en cuestión.⁵

Sin ir más lejos, la publicación de julio de 2014 del American College of Medical Genetics and Genomics⁷ concluye que aunque tres de cada cuatro estadounidenses conocían la mastectomía bilateral de Angelina Jolie, menos del 10% de los encuestados disponían de la información necesaria para interpretar con precisión el riesgo de la actriz de desarrollar un cáncer en comparación con una mujer no afectada por la mutación del gen BRCA. El conocimiento de la historia de Angelina Jolie no se asoció a una mejor comprensión de la enfermedad.

La mutación que se detectó en ella está presente en el 0,24% de la población y no representa más del 10% de todos los casos de cáncer de

mama.⁸ Un número cada vez mayor de mujeres que son diagnosticadas con un carcinoma de mama unilateral optan por la mastectomía bilateral en contexto de cirugías de reducción de riesgo, incluso sin haber realizado estudios genéticos.⁹ ¿Esto podría ser una reacción exagerada a las campañas de concientización sobre el riesgo del cáncer de mama?

Se estima que aproximadamente entre el 5 y el 10% de los cánceres de mama se deben a causas hereditarias, la mayoría de las cuales se atribuyen a variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2, aunque también contribuyen otras variantes en genes como PALB2, TP53, PTEN, CDH1, CHEK2 y ATM. La identificación del riesgo de cáncer hereditario permite a las personas y a sus familiares prevenir la enfermedad o detectarla precozmente. Además, la incorporación de los resultados de las pruebas genéticas de los pacientes tiene el potencial de orientar el tratamiento y mejorar los resultados. A pesar de la disponibilidad desde hace tiempo de pruebas para detectar el cáncer hereditario, sólo una pequeña proporción de la población de riesgo se ha sometido a ellas. Se calcula que se ha identificado a menos del 10% de todos los adultos con variantes patogénicas de BRCA1/2 en Estados Unidos.¹⁰ Entre los pacientes con diagnósticos de carcinoma, se estima que menos del 20% de los pacientes con criterios NCCN se someten realmente a las pruebas, a menudo debido a la falta de identificación de los pacientes de alto riesgo y de recomendaciones de los médicos tratantes. En consecuencia, sigue habiendo una enorme necesidad insatisfecha de mejorar la identificación y las pruebas entre las poblaciones de alto riesgo y reducir las barreras existentes para que estos pacientes accedan al testeo.¹¹

En otra publicación más reciente de Liede y colaboradores, se observó también un aumento importante e inmediato de las pruebas BRCA en Estados Unidos tras el editorial del New York Times. En este caso examinaron un periodo de tiempo más prolongado que abarcó más de 20 años (1997-2016) y se tomó en cuenta la incidencia de mastectomías en pacientes que realizaron o no el test genético.¹² En los análisis de series temporales ininterrumpidas, se observó un aumento estadísticamente significativo de las mastectomías de reducción de riesgo después de la publicación del artículo de Jolie en todas las mujeres que tuvieron diagnósticos de carcinomas de mama, aún también en aquellas pacientes que no se habían sometido a pruebas genéticas BRCA.

Lo interesante de estas publicaciones es que no se demostró un aumento significativo en la tasa de mastectomías de reducción de ries-

go en pacientes BRCA positivas, no teniendo cambios importantes antes y después de la publicación de la revista TIME. Estos hallazgos sugieren que las mujeres que se sometieron a pruebas genéticas, que tienen su nivel de riesgo de cáncer bien definido, se vieron menos influidas por el artículo de opinión de Jolie. O también que el mayor volumen de individuos que se sometieron a pruebas genéticas incluía mujeres con una menor probabilidad de tener alteraciones genéticas y, en consecuencia, una menor proporción de resultados positivos en los estudios.

Según las distintas variantes analizadas, la población de mujeres más influida por el anuncio de Jolie parece haber sido la de mujeres con diagnóstico de carcinomas in situ (ductal o lobulillar). Esta ambigüedad en torno al riesgo de cáncer en donde las pacientes con mejor pronóstico y menor riesgo de recurrencia se someten a cirugías bilaterales, parece ser una tendencia que no depende de un artículo de opinión, sino de una recomendación con poca evidencia por parte de los profesionales de la salud.

Dada la magnitud de esta enfermedad, es importante comprender el papel de las pruebas genéticas en el cáncer de mama, especialmente las indicaciones, interpretaciones y costos asociados a dichas pruebas, para poder ser claros y precisos a la hora de dar nuestras recomendaciones como médicos tratantes. Así como lo aclara Angelina Jolie en el artículo, es importante hacer hincapié en que las mujeres deben tomar sus propias decisiones con conocimiento de causa. Debemos explicar los riesgos relativos de presentar un diagnóstico de un carcinoma de mama, las estrategias de reducción del riesgo (no solo las quirúrgicas), las posibles complicaciones, y el impacto potencial de los distintos enfoques sobre la supervivencia y la calidad de vida.

En este número de la Revista Argentina de Mastología se publica la *Guía de recomendación para la solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario*¹³. Creemos que esta puede ayudar en el proceso de generar información para médicos y pacientes con respecto al cáncer hereditario.

REFERENCIAS

1. Jolie A (2013) My medical choice. *New York Times*, May 14, 2013. <http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>. ◀
2. <https://time.com/3450368/the-angelina-effect/>. ◀
3. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J, Cowen ME, Carpenter D, Vijan S. The impact of a celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening: the Katie Couric effect. *Arch Intern Med* 2003; 163:1601–1605. ◀
4. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients with Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg* 2017 Jun 1;152(6):589-594. ◀
5. Desai S, Jena AB (2016) Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial. *BMJ* 2016 Dec 14;355:i6357 ◀
6. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat* 2018 Sep;171(2):435-442. ◀
7. Borzekowski DL, Guan Y, Smith KC, Erby LH, Roter DL. The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. *Genet Med* 2014 Jul;16(7):516-21. ◀
8. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, Baron P, Simmons R, Smith LA, Grady I, Kinney M, Coomer C, Barbosa K, Holmes DR, Brown E, Gold L, Clark P, Riley L, Lyons S, Ruiz A, Kahn S, MacDonald H, Curcio L, Hardwick MK, Yang S, Esplin ED, Nussbaum RL. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol* 2019 Feb 20;37(6):453-460. ◀
9. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, Kulkarni SA, McCready DR, Mammounas EP, Wilke LG, Van Zee KJ, Morrow M. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2017 Feb;24(2):375-397. ◀
10. Drohan B, Roche CA, Cusack JC Jr., et al. Hereditary breast and ovarian cancer and other hereditary syndromes: using technology to identify carriers. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1732–1737. ◀
11. Pal T, Agnese D, Daly M, La Spada A, Litton J, Wick M, Klugman S, Esplin ED, Jarvik GP; Professional Practice and Guidelines Committee. Points to consider: is there evidence to support BRCA1/2 and other inherited breast cancer genetic testing for all breast cancer patients? A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020 Apr;22(4):681-685. ◀
12. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat* 2018 Sep;171(2):435-442. ◀
13. Mansilla MA, Acevedo S. y Bequelman D. Guía de Recomendación: Solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario. *Revista Argentina de Mastología*. 2023 Mar;42(153):15-27. ◀

IN MEMORIAM: DR. EMIR ALVAREZ GARDIOL

El 21 de noviembre de 2022 a las 6 de la mañana, falleció en Rosario mi padre, Emir Alvarez Gardiol. Se había jubilado a los 95 años y presidió la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe (ACACIMESFE) hasta los últimos días de su vida.

De su vasto curriculum profesional: Fellow del Colegio Internacional de Cirujanos, Doctor en Medicina, Profesor Titular de Cirugía por concurso de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Miembro Correspondiente de la Sociedad de Cirujanos de Chile, Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina, Maestro Ilustre y Miembro Honorario Nacional de la Sociedad Argentina de Mastología.

Habiendo comenzado como cirujano general, optó por la especialidad de Ginecología durante los primeros diez años de actividad. El afán de progreso lo llevó a frecuentar la Escuela Quirúrgica Municipal de Graduados liderada por el profesor Ricardo Finochietto en la Sala VI del Hospital Rawson de Buenos Aires. Conoció entonces al profesor Julio Uriburu, cuyo arte en la materia de la Mastología era notable, y decidió estudiar junto al maestro. Pocos años después, en la época en la que el Profesor Edgardo Bernardello dictaba sus Cursos Anuales Internacionales de Mastología, creció su interés en la especialidad. En 1978 concretó una de sus tantas ideas fundando el primer Centro de Mastología (CEMA) del país, institución señera que ha crecido y actualmente es el centro de referencia en la región. Los trabajos científicos del grupo CEMA han sido premiados en varias oportunidades.

Como cirujano, publicó más de diez títulos y libros de texto universitario, entre ellos Cirugía, cinco tomos que se fueron actualizando en cinco ediciones diferentes. El primero, Cirugía, data de 1968. Luego la Guía Pedagógica para Docentes de Cirugía en 1973 y el Manual de Anestesiología junto con Eduardo Grossi en 1975. Después el libro Cáncer de Mama en 1987. La obra Mastología Dinámica, que fue editada en Madrid en coautoría con el doctor Armando Tejerina Gómez en 1995, agotó la edición en Europa. Ha escrito capítulos para libros de otros autores de México, Brasil, Venezuela y el Reino Unido.

Además de la actividad científica, mi padre incursionó en todas las expresiones del arte en general, como lo prueba su obra El Diletante. Es un ensayo de más de trescientas páginas con magníficas ilustraciones, un estudio crítico sobre el arte de la pintura, la música y la literatura del siglo XX. Su pasión por la música lo llevó a fundar la filial Rosario de la Asociación para la Difusión de la Civilización Francesa (DICIFRAN), de la que fue el primer presidente, haciendo conocer la música contemporánea de ese país a través de Radio Nacional en la década del 70. De hecho, fue él quien me trajo de uno de sus viajes el primer vinilo de los Beatles, cuando yo era adolescente. Durante la pandemia, además de trabajar activamente en la organización y estatutos de la ACACIMESFE, escribió la letra de dos canciones que fueron musicalizadas a manera de tango: "Respirando bajito" y "Cuatro vientos".

Entre sus múltiples hobbies (artesanía en metales, pinturas al óleo, etc) la fotografía ocupó un papel central en su vida. Escribía una historia, la musicalizaba y proyectaba las diapositivas narrándolas con su propia voz grabada: Los humildes (en referencia a los árboles), Raconto al pasado, con fotos en blanco y negro de su familia en el Uruguay, país del que provenía su padre don Joaquín, odontólogo y artista plástico. Su madre Elena Gardiol, profesora de piano, falleció a los 59 años de cáncer de mama. Esos fueron los primeros que recuerdo de una larguísima serie de aquellos tan bellos y originales audiovisuales. Cada viaje se concretaba en una magnífica muestra de fotos, música y palabras.

Entre 1977 y 2016, publicó diversas obras literarias en el género poesía: diez libros, en las editoriales La Ventana, Dunken y de los Cuatro Vientos. En el X Certamen organizado por esta última editorial en homenaje a Jorge Luis Borges, ganó el Primer Premio de Narrativa por su cuento El pozo. Ya que estamos entre mastólogos, vale citar Contrapunto, que escribió junto con otro amigo de esta casa, José Aristodemo Pinotti. La obra fue presentada en el Congreso Brasileño de Bahía de 2008. Dentro del género Ensayo Filosófico son doce las publicaciones. Escriba, me dijo, fue presentado en la Feria del Li-

bro de Buenos Aires en 2015. El título se debe a su amistad personal con la célebre escritora brasileña Clarice Lispector, a quien conoció durante una beca que la Organización Panamericana de la Salud le otorgó para educación médica en Río de Janeiro en 1976. Él conocía su obra, que lo maravillaba, y le dedicó el ensayo Para alcanzar la densidad. Fue cuando ella le dijo: "Emir, usted debe escribir siempre, hasta en la oscuridad del cine". Emir le hizo caso, y nunca dejó de hacerlo. Pero fue, ante todo, un gran lector, impulsado por su deseo de conocimiento leía todos los libros: poesía, novela, historia, filosofía. Lecturas que hacía muchas veces en voz alta para mi madre, afectada de retinitis pigmentaria, quien lo ayudaba también con ideas que avivaban su inspiración. Compañeros inseparables, el último whatsapp que recibí de él, 20 días antes de su muerte, decía: hoy cumplimos 70 años de casados... De los incontables mensajes que recibí esos días recuerdo particularmente el de la doctora Sandra Sarancone, patóloga de Rosario y conocida por todos:

"Dentro de la tristeza qué satisfacción haber tenido un padre a quien todos respetamos y apreciamos tanto. No es usual en estos tiempos. Su simpleza, su don de gente, su saber, su claridad y su inteligencia me acompañarán siempre". Lagrimeando me acordé de su primer audiovisual Los humildes.

Emir, mi padre, honró la vida. Es imposible definir a un hombre con una frase, pero a través de su acción y su vida, hay algunas palabras que lo designan: fue un fundador, un padre ejemplar, un hombre humilde y generoso.

Su cerebro era muy grande y demasiado joven para su cuerpo de 98 años. En el último tiempo, ya no quería seguir así. Y Dios finalmente se acordó de él.

Transcribo unos versos del último libro que publicó en junio de 2022. Posdata lo tituló, seguramente anticipando su final:

No trato de hallar la claridad que pides...mis ideas tienen marcha de moluscos demorados, pero no llevan intención de atropellar. Siguen buscando...sólo llegar, pero tienen su tiempo como el capullo que se abre y la tortuga que llega siempre...

Espérame, ya estoy cerca. Saludando...

¿Qué haces? Dice una voz...

¡Digo adios!...

¿A quién se lo dices?

A mí me lo digo...¡Sólo adios!

Siempre supe que estaba de paso.

Alejandro Alvarez Gardiol

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

Solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario

*Maria Dolores Mansilla,
Santiago Acevedo y
Diana Bequelman*

OBJETIVO

El asesoramiento y testeo genético debe ser parte del estándar de cuidado en pacientes con cáncer de mama (CM). La solicitud de un estudio genético germinal tiene como objetivo determinar si el caso de CM en un paciente se debe a una mutación genética heredada e identificable y en cuanto a esto personalizar las medidas de prevención y cuidado para el paciente y su familia.

El objetivo general de esta guía es proporcionar al equipo de salud una herramienta que les permita tomar las mejores decisiones sobre la solicitud de estudios genéticos relacionados con la herencia del cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

Las familias con predisposición hereditaria al cáncer de mama (CM) son un grupo extremadamente importante de identificar ya que pueden ser manejados con medidas específicas de prevención primaria del cáncer (quimioprevención y cirugías de reducción de riesgo), poseen protocolos diferenciados para la detección temprana, su estatus tiene impacto en las decisiones quirúrgicas y son pasibles de tratamientos con drogas específicas.

Desde el punto de vista epidemiológico el CM puede presentarse como:

- **CM esporádico**

El cáncer se desarrolla fundamentalmente por mutaciones *adquiridas* a lo largo de la vida. Es el más frecuente y corresponde al 70 -80% de los casos.

- **CM familiar**

Es aquel que se presenta con una historia familiar positiva de cáncer de mama (una o más parientes de primer o segundo grado) *sin evidencia de la presencia de una mutación en la familia*. Corresponde al 15-30% de los casos.

- **CM hereditario**

Es aquel asociado a la *presencia de un gen deficitario en su función* que causa una predisposición heredada al CM y otros tumores. El CM hereditario se transmite de una generación a otra en una familia generalmente de forma autosómica dominante. Todos los hijos (varones o mujeres) están en riesgo de heredar el gen alterado y el gen alterado puede ser heredado de cualquiera de los progenitores.

Cáncer de Mama Hereditario

El CM hereditario se presenta en el 5-10% de los casos. Los pacientes con alteraciones de la línea germinal poseen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y otras patologías (o desarrollar nuevos primarios si ya han sufrido cáncer).

Aproximadamente el 3% de los pacientes con cáncer de mama tienen una mutación de línea germinal que predispone fuertemente a desarrollar CM y otras patologías (genes de alta penetrancia) tales como BRCA1, BRCA2 y PALB2. Otro 3% aproximadamente poseen una mutación de la línea germinal en un gen que predispone en forma moderada a desarrollar cáncer de mama (genes de moderada penetrancia) tales como ATM o CHEK2.

Los genes de alta penetrancia confieren un riesgo de 4 a 10 veces mayor que la población general de padecer cáncer de mama. Los genes de moderada penetrancia confieren un riesgo dos o tres veces mayor que la población general de padecer cáncer de mama.

Los riesgos asociados a la portación de variantes patogénicas en genes de alta y moderada penetrancia relacionados a CM son detalla-

Tabla 1. Riesgos de cáncer asociados a mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia.

	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Tp53	Pten	CDH1	stk11
Cáncer de mama (LT)	70%	50%	40%	35	35	54%	55%	50%	50%
Contralateral a 20 años	40%	25%	10%		(+)				
Cáncer de ovario	40%	20%	5%						20%
Cáncer de páncreas		10%	3%	5%					30%
Cáncer de mama en hombre		8%							
Cáncer de próstata		30%							
Melanoma									
Cáncer de colon							12%		40%
Cáncer de endometrio							12%		9%
Otras patologías			C. GASTRICO			SARCOMA/ C. CEREBRO	C.TIROIDE- CÁNCER RENAL 10%	CÁNCER GASTRICO 65%	TUMORES GASTROINTESTINALES

*Ref. riesgo expresado como riesgo absoluto a lo largo de la vida. LT: life time risk C.: Cáncer. Valores de riesgo obtenidos de: Ver Referencias 4-7.

dos en la tabla 1. Es importante destacar que los datos son aproximados y que se debe ser cauto en extrapolar la información a cada paciente.

1. Identificación de pacientes con predisposición hereditaria al cáncer de mama.

Se han desarrollado guías específicas para identificar pacientes con sospecha de pertenecer al grupo de cánceres hereditarios. Estas guías se encuentran en discusión, ya que hasta el 50% de los pacientes con mutaciones genéticas podrían no ser identificados si se siguen estas guías en forma estricta. A continuación, se enumeran los criterios básicos para testeo, teniendo en cuenta que los criterios de selección de pacientes para realizar testeo genético varían según las guías nacionales e internacionales (NCCN, NICE, INC) y se modifican en el tiempo según nuevos conocimientos científicos

Criterios básicos de testeo genético

- CM con diagnóstico (DX): ≤50 años
- CM a cualquier edad y:
 - Necesidad de testeo para decidir tratamiento quirúrgico o sistémico (ej.: paciente pasible de tratamiento con drogas dirigidas ya sea en

estadio inicial o metastásico o paciente que solicita Mastectomía de reducción de riesgo)

- CM triple negativo.
- Múltiples primarios mamarios (sincrónicos o metacrónicos).
- Carcinoma lobulillar e historia de cáncer gástrico.
- CM en etnia Askenazí (se sugiere asesoramiento genético en toda paciente de ascendencia askenazi, con o sin patología)
- CM en el hombre.
- CM e historia familiar de familiar de primer grado o segundo grado con:
 - CM \leq 50 años
 - CM en el hombre
 - cáncer de ovario o cáncer de páncreas o cáncer seroso de endometrio o cáncer de próstata de alto riesgo o metastásico.
 - \leq 3 familiares cercanos con CM
 - \leq 2 familiares cercanos con cáncer de mama o próstata.
- CM y otros tumores poco frecuentes (en la paciente y su familia ej, sarcoma)
- Historia familiar desconocida o limitada

• Paciente con CM o sano que no cumple los criterios ya mencionados pero posee un familiar de primer o segundo grado que cumple alguno de estos criterios (a excepción del criterio de toma de decisiones sistémicas o quirúrgicas)

• Historia familiar de cáncer de páncreas, de ovario, cáncer seroso de endometrio o de próstata agresivo o metastásico.

• Paciente con mutación patogénica o probablemente patogénica conocida en la familia.

• Paciente con estudio genético limitado (ej.: solo brca1-2 en paciente con historia familiar).

• Una mutación identificada en las pruebas genómicas tumorales que se sospecha proviene de la línea germinal.

• Un individuo con probabilidad $>$ 5% de Variante patogénica en BRCA1 / 2 basada en modelos de probabilidad (ej.: Tyrer Cusick, BOADICEA, BRCAPRO).

Caso índice adecuado

La solicitud del estudio genético como consecuencia del AGO tiene como objetivo determinar si los casos de CM en el grupo familiar se deben a una mutación genética identificable. Como más de la mitad de los casos de CM familiar no se pueden explicar por mutaciones detectables conocidas, la elección del “caso índice” a estudiar es fundamental. Este “caso índice” es el individuo de una familia a seleccionar para comenzar con el estudio, que haya padecido la enfermedad y que presente las características de los tumores hereditarios (temprana edad de diagnóstico, bilateralidad multicentricidad, etnia, etc.). Como el CM es muy prevalente en la población general no es raro encontrar casos de CM esporádicos en familias con síndromes hereditarios.

2. ¿Quién debe solicitar un estudio genético germinal?

Se recomienda que, idealmente, los estudios genéticos germinales sean realizados con un asesoramiento genético oncológico previo al testeo y posterior al testeo.

El AGO es un proceso de comunicación, cuyo objetivo es ayudar a las personas, sus familias y al equipo médico a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de la contribución genética a determinadas condiciones de salud.

El AGO debe ser realizado por personal médico con conocimientos sobre herencia del cáncer para brindar al paciente información básica para una toma de decisiones informada.

El AGO, sobre todo en la consulta previa al testeo podrá ser realizada por el médico tratante (ver tabla 2) y luego, según organización del equipo, enviar a asesor genético/genetista ante resultados positivos, inciertos o familias de alta sospecha (Recomendamos remitirse al consenso Nacional Inter Sociedades de alto riesgo para cáncer de mama. <https://www.samas.org.ar/archivos/consensoacordado.pdf>).

Proceso del AGO

Consulta previa al testeo (*usualmente a cargo de médico tratante*)

- a) Información
- b) Evaluación del Riesgo (Percepción del riesgo, cálculos empíricos)
- c) Estudios Genéticos (Detección del caso índice, **Indicación de estudio**)

Consulta Posterior al testeo (*asesor genético/genetista*)

- a) Interpretación del resultado
- b) Manejo y Prevención (Informe del AGO, opciones de prevención, apoyo psicooncológico)
- c) Consulta de Seguimiento (paciente y familia)

Es importante destacar que los estudios relacionados a la herencia del cáncer deben realizarse en un ámbito multidisciplinario que incluye mastólogos, oncólogos, genetistas y psicooncólogos ya que el manejo de la información aportada en el test y sus limitaciones implica la necesidad de contención en su conjunto.

Tabla 2. Información Básica en consultorio a brindar previo a solicitar un estudio genético.

Consulta previa a testeo	
<i>Solicitar informacion familiar de rama materna y paterna</i>	
<i>Existe estudio previo en la familia?</i>	
<i>Identificar caso indice adecuado</i>	
<i>Valorar implicacion psicologicas (ver red flags)</i>	
	Como hablar con nuestros pacientes?
Brindar nociones basicas de biologia del cancer	<i>Solo el 10% de los canceres tiene una relacion directa con lo heredado de nuestros padres</i>
Patron de herencia autosomico dominante	<i>Existe un 50% de posibilidad que hijos y hermanos hereden la variante.</i>
Penetrancia	<i>Heredar una mutacion implica un riesgo, no una condena a enfermarse. Existen genes de alta penetrancia y moderada penetrancia.</i>
Variabilidad de expresion	<i>El riesgo es a diferentes patologias, no solo a cancer de mama. Una alteracion puede expresarse de diferentes formas.</i>
Explicacion de panel Multigenetico	<i>Un gen es la unidad física y funcional básica de la herencia. Los genes están formados por ADN. Algunos genes actúan como instrucciones para que nuestro cuerpo funcione. Si un gen esta alterado puede predisponernos a sufrir diferentes patologias.</i>
	<i>Se estudiaran un grupo de genes relacionados con la patologia, no todos nuestros mas de 20mil genes. Quedaremos en contacto para analizar la realizacion de nuevos estudios.</i>
Informar Posibilidad de resultado	<i>Positivo/Negativo (no informativo) / incierto</i>
Informar Posibilidad de hallazgos incidentales	<i>Podemos encontrar informacion que no esperabamos</i>
Discutir opciones de manejo	<i>Decision compartida</i>
	<i>Quimioprevencion</i>
	<i>Cirugias de reduccion de riesgo</i>
	<i>Deteccion temprana por imágenes</i>
	<i>Tratamientos sistemicos dirigidos</i>
Discutir manejo familiar	<i>Estos estudios ayudaran tambien al cuidado familiar. Se solicitara apoyo de equipo de asesoramiento genetico</i>
Discutir costos y necesidad de calidad de estudios	<i>Asegurarse de facilitar la realizacion del estudio y la calidad de los mismos.</i>

3. ¿Cómo solicitar un estudio genético germinal?

Se recomienda, en caso de indicación de estudio genético solicitar como estudio inicial un panel de genes para cáncer de mama hereditario. En la orden de solicitud deben figurar todos los genes de interés solicitados por el médico. El estudio limitado a genes BRCA1 y BRCA2 será valorado sólo ante pacientes añosas con necesidad de tratamiento dirigido y sin antecedente personal o familiar de sospecha.

“Solicito panel de genes para cáncer de mama hereditario” Secuenciación completa y grandes rearrreglos de genes BRCA1, BRCA2, PALB2, Tp53, Pten, ATM, CHEK2, CDH1, STK11, BARD1, RAD51C, RAD51D.

Valorar la inclusión de NF1(Neurofibromatosis) según contexto clínico. Valorar la necesidad de ampliar panel según indicación de asesor genético.

Bases biológicas: El estudio genético germinal se realiza a partir del ADN de distintas células del organismo, habitualmente en una muestra de sangre o saliva. Existen hoy diversas técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico, como la búsqueda de mutaciones puntuales, la secuenciación completa del gen involucrado y el estudio de grandes deleciones o duplicaciones genéticas y más frecuente en la actualidad, el estudio de un grupo de genes asociados a la patología (panel de genes para cáncer hereditario).

Hay criterios de exclusión del estudio como: Menores de 18 años, personas que son incapaces de firmar el consentimiento informado o con alteraciones psicológicas que podrían afectar la capacidad de manejar el resultado del test y también aquellos que no deseen tener conocimiento de la información aportada por el testeo genético.

Por favor remitirse a los protocolos de usos e indicaciones de paneles multigenéticos para cáncer hereditario en Argentina (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/protocolo-de-paneles-multigeneticos-en-cancer-hereditario>) y Consenso sobre Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-informes-de-estudios-moleculares-en-cancer-hereditario>). En estas publicaciones se detallan los requerimientos técnicos para cada laboratorio. Se sugiere ser cuidadoso al momento de elegir el laboratorio donde se realizarán los estudios genéticos, ya que estos deben constar con altos estándares de calidad.

4. Resultados de Estudio genético germinal

El estudio molecular puede dar los siguientes resultados:

- **Resultado Positivo:** Se encuentra una variante patogénica o probablemente patogénica como causa de la aparición del cáncer en el paciente confirmando un síndrome. Esto implica la posibilidad de identificación de familiares portadores, conocer los riesgos y asesorar sobre estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamientos dirigidos. **Se recomienda que sean evaluados por equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en asesoramiento genético.**
- **Resultado verdadero negativo:** El individuo estudiado no presenta la variante familiar investigada, por lo que no puede transmitirla a su descendencia. El riesgo de este grupo es el de la población general. Habitualmente este estudio es realizado en el seno de una familia donde ya se identificó una variante (búsqueda de mutación familiar).
- **Resultado Indeterminado o no informativo:** No se encuentran en el paciente variantes relacionadas al síndrome hereditario sospechado. Al no poder determinarse el riesgo exacto se utilizan métodos empíricos para recomendar estrategias de prevención. Habitualmente es el primer estudio en una familia de sospecha, en el cual no se encuentran variantes relacionadas al cuadro familiar. La mayoría de los estudios realizados en los pacientes con cáncer de mama son no informativos (no sabemos si el cáncer que padece el paciente o su familia es o no hereditario).
- **Variantes de Significado Incierto (VUS):** Se encuentra una variante que todavía no se puede categorizar como benigna o patogénica. El estudio molecular no permite determinar si los hallazgos en los cambios de las secuencias génicas están asociados a la aparición de la enfermedad. Aquí la sugerencia hasta recategorizar la variante es el control estricto como estrategia de prevención, de acuerdo con el cuadro clínico familiar. No se recomienda tomar medidas quirúrgicas ante una VUS. Aproximadamente un 30% de los paneles de genes arrojan resultados inciertos. **Se recomienda que sean evaluados por equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en asesoramiento genético.**

5. Manejo de paciente con resultado positivo en BRCA1 – 2

Las mujeres con mutación demostrada o aquellas que sin mutación forman parte del grupo de alto riesgo tienen diferentes opciones para reducir su riesgo de desarrollar CM u otras patologías. Por favor remitirse a las guías correspondientes para detalle sobre manejo de alteraciones en genes no BRCA1-2.

Medidas básicas para pacientes SANAS portadoras de mutaciones en BRCA1-2 (remitirse a bibliografía específica para el manejo de cada gen)

• Vigilancia en mujeres de alto riesgo

- Autoexamen mamario mensual comenzando a la edad de 18 años,
- Examen clínico mamario (mastólogo) semianual (c/6 meses), comenzando a los 25 años,
- Vigilancia anual con resonancia magnética (RM) de la mama con gadolinio, comenzando a los 25 y hasta los 29 años Y luego mamografía más RM en forma anual.

De no disponer de RM se sugiere realizar, complementariamente a la mamografía anual, tomosíntesis y ecografía mamaria, si bien esta estrategia posee menor sensibilidad que la resonancia en la vigilancia de alto riesgo. No hay evidencia certera del impacto de la vigilancia en término de beneficio en el estadio de diagnóstico y la supervivencia.

• Quimioprevención

Actualmente no existe evidencia que avale el uso de quimioprevención en mujeres portadoras de mutación BRCA1. Respecto a las mujeres portadoras de mutación BRCA2, un pequeño subgrupo de análisis en el estudio NSABP-P1 mostró un beneficio significativo con quimioprevención en la reducción de riesgo de CM. sugerimos remitirse a artículo de revisión de la sociedad argentina de mastología (https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2014_v33_n120/Quimioprevencion.m20.pdf quimioprevención)

Mastectomía de reducción de riesgo

La mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MRR) es una de las alternativas que se ofrecen a mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama con el fin de prevenir su aparición. La reducción

de riesgo está estimada en 90-95%, y aún se discute su impacto en mortalidad.

Las mujeres de alto riesgo que no tienen antecedentes personales de cáncer de mama pueden considerar la mastectomía bilateral como un medio de prevención primaria. Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y portación de mutación germinal se encuentran en mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en la mama homolateral o contralateral y pueden considerar la mastectomía de reducción de riesgo.

La MRR es un procedimiento invasivo, irreversible, no exento de complicaciones que puede causar morbilidad física y psicológica, afectando la calidad de vida de la mujer. Por lo que la paciente deberá ser evaluada por un equipo multidisciplinario integrado por mastólogo, genetista, médico de cabecera, psicólogo y cirujano oncológico, a los fines de una adecuada selección y evaluación del riesgo.

Recomendamos remitirse al capítulo de MRR del consenso Nacional Inter Sociedades de alto riesgo para cáncer de mama. (<https://www.samam.org.ar/archivos/consensoacordado.pdf>.)

Patología Ginecológica

Las mujeres portadoras de la mutación familiar, deberían considerar la anexo- ooforectomía bilateral de reducción de riesgo entre los 35 y 40 años para BRCA1 y entre los 40-45 años para BRCA2, luego de completado el planeamiento familiar y evaluadas todas las implicancias de la cirugía.

Esta estrategia no elimina por completo el riesgo de CO, ya que existe un pequeño riesgo de carcinoma peritoneal primario que no ha sido hasta ahora exactamente cuantificado, pero se estima en menos del 5%. Por este motivo, se podría discutir realizar determinaciones periódicas de CA125 post SOOF en mujeres portadoras de mutaciones, aunque la efectividad de esta medida no ha sido aún completamente confirmada.

La vigilancia del CO no es una estrategia efectiva para la detección precoz, ni ha demostrado disminuir la mortalidad por CO en ningún grupo, sin embargo, en mujeres en riesgo de la familia, que todavía no deseen o aún no estén en edad de optar por la SOOF de reducción de riesgo, se sugiere realizar vigilancia de CO con ecografía transvaginal con doppler y dosaje de CA125 en forma semianual (cada 6 meses), comenzando entre los 30-35 años.

Se recomienda realizar SOOF en PALB2, BRIP1, RAD51C, RAD51D y evaluación en ATM, por favor remitirse a guías correspondientes.

*1: ver punto 1 de guía (Identificación de pacientes con cáncer hereditario)

*2: Testeo genético orientado a tratamiento: CM inicial con criterio de uso de iPARP, CM metastásico, CM triple Negativo, CM menor 40 años, CM con alta sospecha HF (+ovario / 1CM<50 años), paciente con diagnóstico de cáncer que solicita mastectomía de reducción de riesgo bilateral.

*3: paciente con patología psiquiátrica, paciente con duelo reciente, paciente sin aceptación de la enfermedad (Acordar con servicio de psicopatología).

*4: Ver tabla 2 de guía. Todo paciente con sospecha de heredo-familiar debe ser enviado a unidad de AGO más allá del resultado de estudio. (acordar con servicio de AGO).

• Hombres portadores de mutación en BRCA

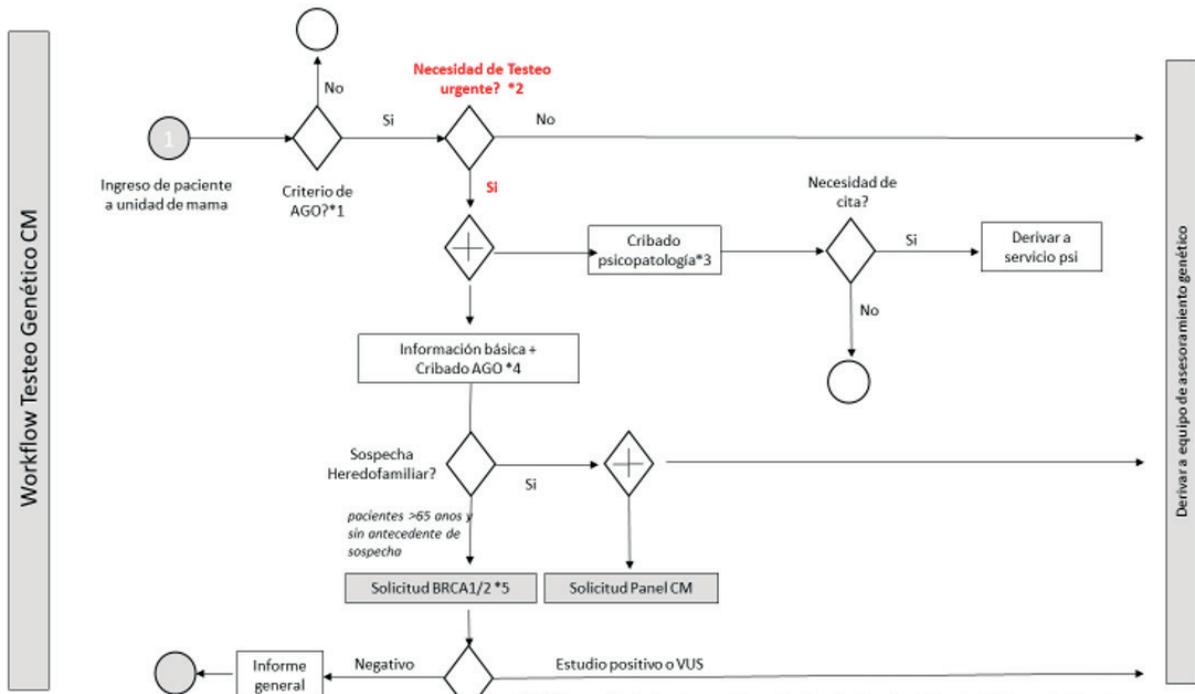
Los hombres portadores de mutación en la familia deberían realizar vigilancia de cáncer de próstata con examen clínico rectal y determinación de PSA en suero en forma anual, comenzando a los 40 años.

Debido al mayor riesgo de CM en hombres portadores, se sugiere realizar autoexamen mamario periódico y consulta inmediata ante cualquier signo detectado (nódulo, inflamación, presencia de secreciones en el pezón, etc.) hasta los 35 años y luego acompañar de examen clínico mamario anual a partir de esta edad. El valor del seguimiento radiográfico con mamografía en hombres portadores de mutaciones en BRCA no ha sido evaluado. En individuos con tejido mamario clínicamente evidente (ginecomastia) esta estrategia podría ser considerada.

Asesoramiento y testeo genético como estándar de cuidado.

Se debe incorporar el asesoramiento y testeo genético como parte del cuidado del paciente oncológico. El cuadro 1 detalla el flujo de trabajo recomendado para una unidad de mastología.

- Inicio o finalización de flujo ○
- Opciones (uno u otro camino) ◇
- Debe realizar ambas acciones ◇+



Abstract P6-08-37: A new workflow for breast cancer genetic counseling/referral. Experience of an public oncological reference center in Argentina. Maria Dolores Mansilla Figueroa, D Bequelman, J Cavallero, O Shurita, H Ursino, V Caceres and E Gonzalez DOI: 10.1158/1538-7445.SABC19-P6-08-37 Published February 2020

Psicooncología y AGO

La atención de las variables psicológicas es fundamental para la efectividad del Asesoramiento Genético (AGO).

La mayoría de las intervenciones psicooncológicas en AGO son psicoeducativas dado que el proceso no induce ni aumenta la morbilidad psicológica a largo plazo y, además, contribuye en la disminución de las preocupaciones y ansiedad ante el cáncer, en el nivel de estrés y ansiedad en general y no produce efectos negativos en la calidad de vida de los pacientes.¹³

Sin embargo, en algunos grupos de riesgo pueden existir descompensaciones emocionales y resulta de suma importancia la detección de esta población para realizar una derivación Psicooncológica con fines Psicoterapéuticos.¹³

En consecuencia, la evaluación psicooncológica es un componente clave que debe realizarse a lo largo de todas las instancias del AGO con el objetivo de determinar las posibles dificultades de adaptación de los pacientes o las propias del proceso, a los fines de detectarlas y llevar a cabo una intervención en caso de necesidad.¹⁴

¿Frente a qué circunstancias, entonces, son especialmente necesarias las intervenciones psicoterapéuticas en AGO?

- Pacientes con alto nivel de estrés previo al AGO.
- Problemas para comunicarse con los otros miembros de la familia.
- Pertenencia a familias con alteraciones psicopatológicas.
- Experiencias negativas de cáncer en la familia.
- Muerte reciente por cáncer de un miembro de la familia y la evidencia de un duelo no resuelto.
- Diagnóstico reciente de cáncer o recurrencia en el último año.
- Dificultades para recibir el resultado o continuar con el proceso.
- Tests cuyos resultados no concuerdan con los anticipados.
- Consideración de cirugía de reducción de riesgo.
- Petición del paciente.
- Petición de miembros de la familia.
- Sintomatología psicológica/psiquiátrica que exceda lo esperable como reacción vivencial transitoria del AGO.
- Sobreestimación, minimización o negación del riesgo de cáncer.

REFERENCIAS

1. Viniegra M, Núñez L. Cáncer de Mama Heredo Familiar. Evaluación de la Paciente de Alto Riesgo. Mutaciones genéticas (BRCA 1 y BRCA 2). Asesoramiento Genético. Indicación de las estrategias de control estricto y prevención. En: González E, Rancati A. Editores. Cirugía Oncoplástica de mama, ¿Cómo? ¿Cuándo?, ¿Por qué? Buenos Aires: Editorial Journal; 2013. Capítulo 4. p. 27-32.
2. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-45.
3. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al: A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 384:440-451, 2021
4. Risk-Reducing Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Complex Discussion. Domchek SM. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):27. doi: 10.1001/jama.2018.18942
5. West AH, Blazer KR, Stoll J, Jones M, Weipert CM, Nielsen SM, Kupfer SS, Weitzel JN, Olopade OI. Clinical interpretation of pathogenic ATM and CHEK2 variants on multigene panel tests: navigating moderate risk. *Fam Cancer*. 2018 Oct;17(4):495-505. doi: 10.1007/s10689-018-0070-x. PMID: 29445900; PMCID: PMC6092249.
6. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families Xin Yang <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
7. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
8. Rebbeck T, Friebel T, Lynch H et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 22 (6):1055-1062,2004.
9. Nuñez, L. & col (2013). Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. 1a edición. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer.
10. Cruzado, J. A. (2010). La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico. *Psicooncología*, 7(2), 341 – 362.
11. Cruzado, J. A., Pérez Segura, P., & Olivera, H. (2007). Consecuencias y necesidades de la intervención psicológica en consejo genético para mujeres en riesgo de cáncer de mama hereditario. *Psicooncología*, 4(2-3), 465 - 482.
12. Guía de consenso de paneles multigenéticos RACAF-INC <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/protocolo-de-paneles-multigeneticos-en-cancer-hereditario>.

Mamografía con Inyección de Contraste: Experiencia inicial y revisión de la literatura

*D. Lehrer, M. Kaplan, K. Lanzilotti,
C. Ugalde, V. Seňuk, F. Rusnok,
M. Urrutia, M. Kruchowski*

RESUMEN

Objetivo

El objetivo de la presente investigación es evaluar nuestra experiencia inicial en la implementación de la mamografía con inyección de contraste (MCIC) y realizar una revisión de la literatura actual respecto de sus indicaciones.

Los estudios se realizaron utilizando mamógrafo con capacidad de realizar MCIC, inyección de contraste yodado endovenoso y posterior toma de las imágenes mamográficas habituales (baja y alta energía).

Se incluyeron 20 pacientes, invitadas a participar entre quienes concurrieron a realizar biopsias por punción histológicas. Una paciente realizó un segundo estudio al finalizar la terapia neoadyuvante.

Dos de 20 (10%) pacientes tuvieron solo lesiones benignas que no realzaron y 18/20 (90%) lesiones malignas que realzaron. Se biopsiaron 27 lesiones, 4 (15%) fueron benignas y 23 (85%) malignas.

La extensión del realce coincidió con la lesión visible en imágenes de baja energía en 9/18 (50%) pacientes, en 1/18 (5%) parte del realce mayor a la imagen de baja energía correspondió a una lesión benigna.

Correo electrónico: lehrerdan@hotmail.com

na (falso positivo) y en 8/18 (45%) el realce mayor a la imagen de baja energía se corroboró histológicamente. En 4 (22%) pacientes se modificó la estrategia quirúrgica.

En el examen post neoadyuvancia se observó respuesta imagenológica completa, reportándose en la cirugía, lesión residual invasora de 2 mm.

No se presentaron reacciones alérgicas ni otras complicaciones.

Se realizó revisión de indicaciones en la literatura.

Conclusiones

Nuestra experiencia inicial y curva de aprendizaje muestran que la MCIC es segura y con buenos resultados.

Palabras Clave

Mamografía, inyección de contraste, indicaciones, ventajas y desventajas.

ABSTRACT

Objective

The purpose of the investigation is to evaluate our initial experience with the implementation of contrast enhanced mammography (CEM) and a review of the current publications regarding its indications.

The study was performed with a mammographic unit with CEM capability and iodine-based contrast medium injection. Low and high energy images (recombined image) were obtained in standard incidences.

Twenty patients were invited to participate among those that came to undergo breast core biopsies. One patient had two studies, the second after neoadjuvant therapy.

Two of 20 (10%) patients had only benign lesions that did not enhance and 18/20 (90%) had malignant lesions that enhanced.

Twenty-seven lesions were biopsied, 4 (15%) were benign and 23 (85%) were malignant. Enhancement was coincident with low energy images size in 9/18 (50%) patients, in 1/8 (5%) part of the enhancement, larger than the lesion in low energy images was due to a benign lesion (false positive) and 8/18 (45%) the size of the lesion that enhanced was truly larger than low energy images (histology proved). Because of this, surgery strategy was modified in 4 (22%) patients.

There was radiologic complete response after neoadjuvant therapy and the surgical path report described a 2mm residual invasive carcinoma.

There were no allergic reactions or other complications.

A review of the published indications of the method was performed.

Conclusions

Our initial experience and learning curve shows that CEM is safe with good clinical outcome.

Key words

Mammography, contrast injection, Indications, advantages and disadvantages.

INTRODUCCIÓN

En programas de tamizaje mamográfico, de varios condados, en Suecia se ha registrado disminución de los carcinomas fatales de mama del 41%, seguidos durante 10 años desde el diagnóstico y 25% de los carcinomas avanzados, en las mujeres que realizaron mamografías.¹

A pesar de ello, en 119 países, es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, según datos de 2019.²

La sensibilidad de la mamografía se ve limitada en mamas con alta densidad mamográfica, llegando a sólo el 50% en mamas extremadamente densas.³ El incremento de la densidad mamaria también disminuye la especificidad, incrementa el riesgo de tener cáncer mama entre 1,8 y 6 veces, los carcinomas detectados en promedio son de mayor tamaño, con mayor número de axilas comprometidas y los carcinomas del intervalo son más frecuentes.⁴

Estas limitaciones de la mamografía estimularon la búsqueda y desarrollo de otros métodos de tamizaje suplementarios.

La tomosíntesis permitió mejorar la sensibilidad y especificidad simultáneamente, al incrementar la detección de carcinomas entre 1-2% y disminuir la recitación, mostrando ciertamente ser una mejor mamografía, pero con resultados limitados.⁵

El ultrasonido, una tecnología disponible y de costo aceptable, mostró, como método suplementario de la mamografía, y aún de la tomosíntesis, incrementar la detección de carcinomas entre 2-4%, también mostró disminuir los carcinomas del intervalo, pero es criticado por su baja especificidad (aumenta el número de biopsias por lesiones benignas).⁵

La RM (RM) es el examen con mayor sensibilidad para mujeres sin y con riesgo elevado. Hasta el momento, se considera el examen más apropiado, con recomendación avalada por todas las sociedades médicas, como tamizaje, solo en pacientes con riesgo aumentado, fundamentalmente debido a su mayor costo y accesibilidad limitada.⁶⁻⁷

La aprobación de la mamografía digital fue en el año 2000. Basados en esta tecnología, en el año 2003, se publican dos trabajos pioneros de la mamografía con inyección de contraste (MCIC).

El primero describe la técnica de “sustracción temporal”, en el que se evalúa solamente una mama. En una posición con la mama comprimida, se realizan tomas pre-contraste (máscara) y luego de la inyección del contraste, varias durante 5-7 minutos, que se sustraen de la imagen pre-contraste. Las limitaciones principales de esta técnica son que se evalúa solo una mama en una única posición, siendo limitada la posibilidad de identificar ubicación de la lesión en otros planos. Para realizar el estudio en otra posición o evaluar la otra mama es necesario una nueva inyección de contraste. Hay posibilidades que la mama se mueva, dado el largo tiempo que debe permanecer comprimida.⁸

El segundo corresponde a la técnica denominada “energía dual”, que es la que se utiliza actualmente, que fue descrita por el Dr. J. Lewin.⁹ Esta técnica se basa en la diferente atenuación de los Rayos X por el tejido mamario y el contraste yodado. (descripción ampliada en Materiales y Métodos).

La MCIC fue aprobada por la FDA en 2011 como un método “adjunto a la mamografía y/o ultrasonido para localizar una lesión conocida o sospechada”¹⁰, al aprobarse el primer equipo comercial en condiciones de realizarla.

Los resultados de las primeras investigaciones científicas demostraron que la MICC era superior a la mamografía convencional y com-

parable con la RM^{11,12}. Sin embargo, dado que para realizar MCIC era necesario realizar actualizaciones de en los equipos mamográficos existentes, fue necesario esperar que las instituciones renovaran su equipamiento con mamógrafos de última generación para observar un marcado incremento en el número de investigaciones referentes a las diferentes posibles indicaciones del método.

En esta publicación presentamos nuestra experiencia inicial realizando MCIC y una revisión de las posibles indicaciones del método, ventajas y limitaciones, de acuerdo con la literatura actual.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos estudios de MCIC en 20 pacientes, en forma prospectiva, como curva de aprendizaje del método.

Las pacientes fueron seleccionadas entre quienes concurren a realizar biopsias en nuestra institución. Por lo tanto, todas las pacientes tuvieron confirmación histológica, al menos de la lesión que originó la biopsia. No hubo lesiones de sospecha alejadas de la lesión inicial que no hayan realizado biopsia.

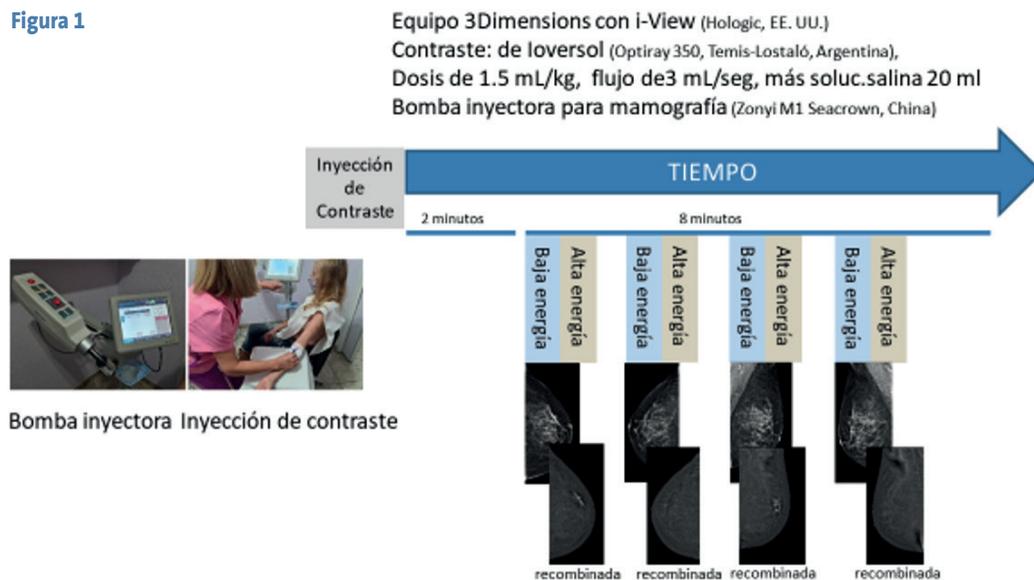
A todas las pacientes les fue informado oralmente en qué consistía el procedimiento, se les consultó por posibles contraindicaciones y se les entregó un consentimiento informado que firmaron el día del estudio. Los exámenes se realizaron en un equipo 3Dimensions con i-View (Hologic, EE. UU.), luego de inyección de Ioversol (Optiray 350, Temis-Lostaló, Argentina), a una dosis de 1.5 mL/kg, administrada a un flujo de 3 mL/seg, mediante una bomba inyectora para mamografía (Zonyi M1 Seacrown, China) y posterior bolo de solución salina de 20 ml.

Luego de aproximadamente 2 minutos de finalizada la inyección del contraste, se realizaron las incidencias mamográficas habituales: 1 craneocaudal y 1 oblicua medio-lateral por cada mama. El orden de realización de las incidencias es indistinto, según reporte previo.¹²

En esta serie, generalmente comenzamos con la incidencia craneocaudal de la mama con lesión sospechosa, luego la craneocaudal contralateral, oblicua medio-lateral de la mama con lesión sospechosa y oblicua medio-lateral contralateral. El tiempo útil para realizar incidencias es de aproximadamente 10 minutos, por lo que alcanza para realizar tomas adicionales: panorámicas o focalizadas.

Cada incidencia mamográfica consiste en dos disparos consecutivos bajo la misma compresión: uno de "baja energía" entre 25-34 kV y otro de "alta energía" entre 45-49 kV. Las imágenes de alta energía no son útiles para diagnóstico, pero son utilizadas en post-proceso para formar las "imágenes recombinadas" donde solo se ve las áreas que realzan con el contraste yodado. (Figura 1).

Figura 1



Los exámenes fueron evaluados e informados en la consola de mamografías. Las imágenes de baja energía reemplazan en este contexto a las imágenes mamográficas digitales convencionales con igual efectividad.^{13,14} En el informe se utilizó la estructura de informe y el vocabulario (lexicón) específico

de BI-RADS® para mamografías en las imágenes de baja energía. Las imágenes recombinadas fueron evaluadas utilizando la estructura de informe y el vocabulario específico (descripción del realce parenquimatosos de fondo y hallazgos que realzan) de BI-RADS® para RM, ya que al momento de esta experiencia no había vocabulario específico para este estudio¹⁵⁻¹⁷, que fue publicado recientemente.¹⁸ No se puede realizar estudio cinético (curvas de captación del contraste). Al finalizar el reporte realizamos la integración de ambos reportes con una única categorización de BI-RADS®.

RESULTADOS

Entre el 22/9/2021 y el 21/3/2022 se realizaron las 21 MCIC programadas en 20 pacientes. Diecinueve fueron seleccionadas entre quienes concurren a realizar biopsias histológicas por punción. Una fue invitada a participar luego de rehusarse a realizar una RM por claustrofobia, teniendo ya un diagnóstico mediante biopsia por punción, de carcinoma ductal in situ. El último estudio fue el control post neoadyuvancia de una paciente que había realizado MCIC previamente, al momento de la biopsia diagnóstica.

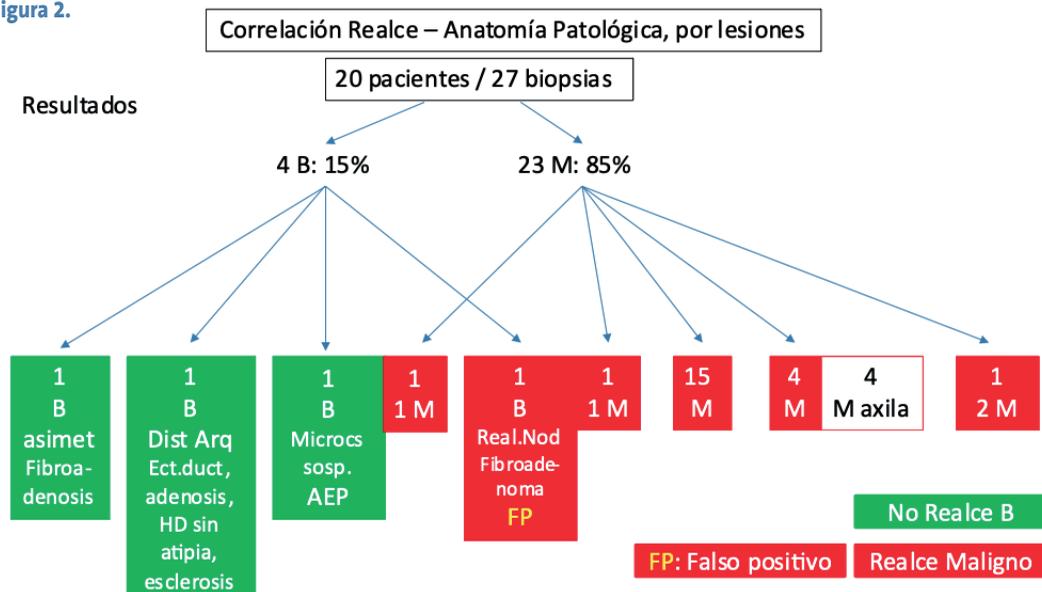
El promedio de edad de las pacientes fue de 50 años.

Fueron benignas las biopsias en 2/20 (10%) pacientes y malignas en 18/20 (90%) pacientes.

Se biopsiaron 27 lesiones en las 20 pacientes (Figura 2).

4/27 (15%) fueron benignas en 4 diferentes pacientes. En dos pacientes la lesión "index que originó la biopsia fue benigna (1 asimetría mamográfica categorizada Birads: 2 por nosotros (exámenes origina-

Figura 2.



B: benigno, M: maligno, asimet: asimetría, HD: hiperplasia ductal, AEP: atipia epitelial plana.

les de otra institución), anatomía patológica: fibroadenosis y la otra una sutil distorsión de la arquitectura mamográfica, categorizada por nosotros Birads: 4B antes y al momento del examen, aunque no realizó con el contraste), anatomía patológica: ectasia ductal, adenosis, hiperplasia ductal sin atipia y sectores de fibroesclerosis. Una paciente tuvo, además del realce de la lesión maligna, un realce nodular en la misma mama, que resultó en un fibroadenoma; por lo la consideramos como falso positivo. Finalmente, en una paciente con microcalcificaciones sospechosas (zona que no realzó post contraste), se diagnosticó una lesión proliferativa (atipia epitelial plana) en el mismo cuadrante que una lesión invasora (lesión index, que realzó), con iguales histologías en la biopsia quirúrgica. Resultaron malignas 23/27 (85%) lesiones en 18 pacientes, una de ellas presentó dos lesiones y cuatro correspondieron a metástasis ganglionares, todas asociadas a biopsias de lesiones en parénquima mamario. (Figura 2) En 2/20 (10%) pacientes no se observó realce post contraste de la lesión índice, coincidiendo con lesiones benignas, en 9/18 (50%) pacientes con lesiones malignas, el tamaño del realce post contraste coincidió con el de la lesión visible en la mamografía de baja energía, en 9/18 (50%) pacientes el examen contrastado evidenció mayor extensión de la lesión u otros focos de sospecha que los señalados en el estudio mamográfico aportado por la paciente o el de baja energía. En una de las nueve pacientes con realce mayor a la lesión visible en la incidencia de baja energía 1/18 (5%), parte de ese realce correspondió a un fibroadenoma (falso positivo) y en 8/18 (44%) se confirmó histológicamente el mayor tamaño. Se modificó la estrategia quirúrgica en 4/18 (22%) de ellos.

Una paciente incluida dentro del grupo en estudio realizó nueva mamografía con inyección de contraste al finalizar el tratamiento neoadyuvante. En el estudio se observó respuesta imagenológica completa, persistiendo carcinoma invasor de 2 mm en la anatomía patológica de la cirugía, con axila negativa

La mayoría de las pacientes experimentaron mínimas molestias durante la inyección del contraste iodado, que son considerados habituales. Ninguna presentó reacciones alérgicas.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia inicial de MCIC hemos podido realizar todos los estudios programados, con efectividad diagnóstica y sin complicaciones. Nos ha servido para realizar la curva de aprendizaje tanto en lo técnico (flujo de trabajo, colocación de vías endovenosas, utilización de la bomba inyectora y optimización de la técnica mamográfica), como en la interpretación de las imágenes y generación de informes.

En 2022, hace pocos meses, se publicó un suplemento de la quinta edición del BI-RADS®, específico para MCIC.¹⁸ Para las imágenes visibles en las mamografías de baja energía, indica utilizar el léxico del Bi-RADS para mamografías. Para las imágenes visibles en las incidencias recombinadas los descriptores son muy similares a los de RM. Algunos no fueron incluidos como foco, nódulo con septos oscuros o realce no nodular en anillos agrupados y se agregaron el realce de asimetría para aquellos realces visualizados en una sola incidencia, la conspicuidad del realce (lesión) respecto del realce parenquimatoso de fondo como baja, moderada o alta y la forma de integrar en el informe las lesiones visibles en incidencias de baja energía y recombinadas.

Considerando que la casuística es pequeña, que no fueron casos consecutivos y que hubo sesgo de selección, ya que las pacientes fueron invitadas teniendo en cuenta el interés clínico o para evaluar que aportes podría brindarnos el método para determinar la extensión de las lesiones, si se trataba de lesiones verdaderas que realizaban, o evaluar multifocalidad o multicentricidad, por lo que no es apropiado realizar afirmaciones ni sacar conclusiones definitivas.

De todas maneras, los exámenes realizados son útiles para comparar y ejemplificar los resultados señalados en la literatura.

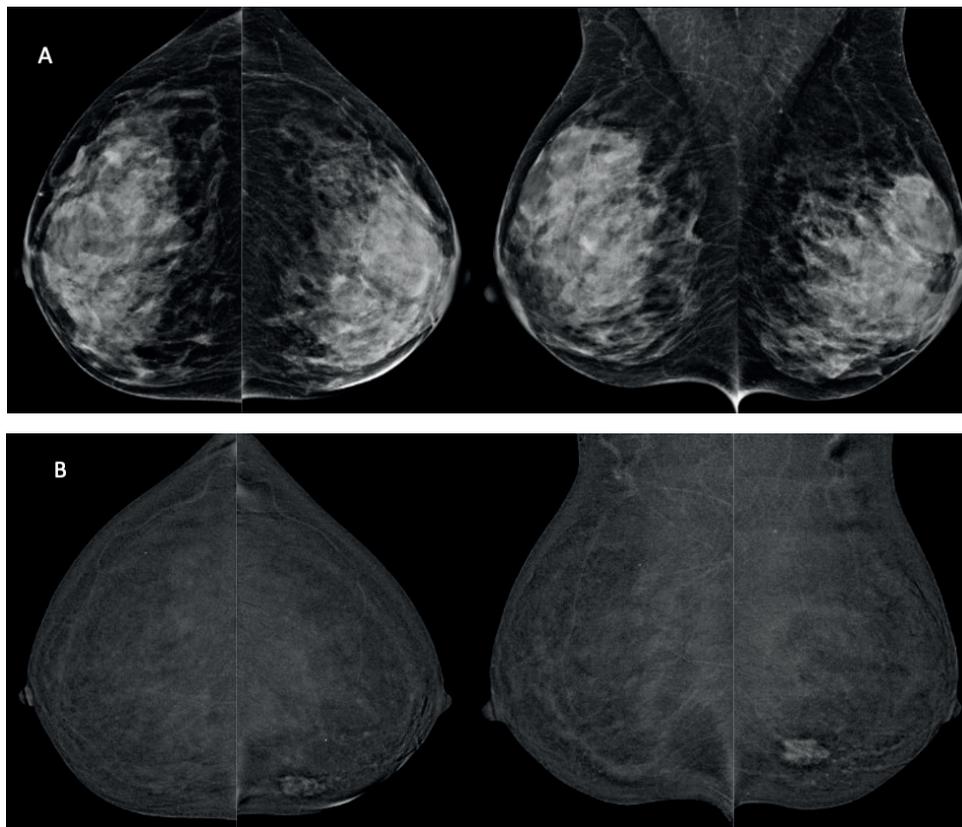
En la sección de consideraciones generales del BI-RADS para MCIC, describe las posibles indicaciones del método: Extensión de la lesión recientemente diagnosticada, Respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

vante, Resolución de problemas y screening o tamizaje en pacientes con riesgo intermedio o elevado.¹⁸

Resolución de problemas (incluimos lesiones palpables y pacientes recitadas del tamizaje):

Las posibilidades que una paciente que concurre con una lesión palpable tenga un carcinoma son mayores que en el tamizaje. La MCIC fue superior a la mamografía en sensibilidad (95% vs 84%; p 0.025) y especificidad (81% vs 63; p 0,025).¹⁹ Estos resultados fueron confirmados en otro estudio (Sensibilidad MCIC: 100% vs mamografía: 90%, p 0.004)²⁰. En dos estudios^{20,21}, incluyendo el recientemente mencionado, la MCIC también mostró mejor sensibilidad que la ecografía, pero no hubo diferencias significativas en el área bajo la curva. (Figura 3).

Figura 3.



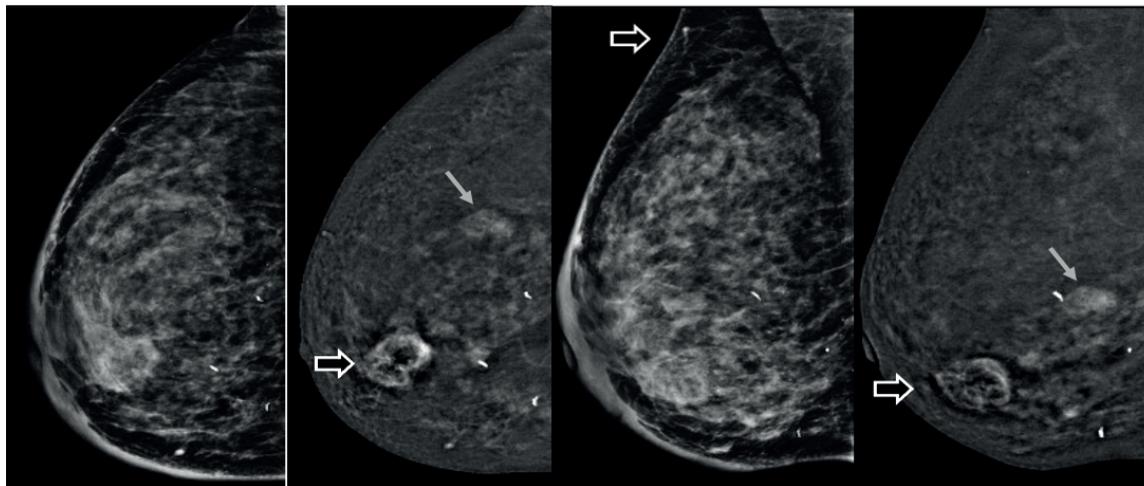
59 años. Lesión palpable mama izquierda.

A: Mamografía negativa, lesión vista por Ecografía .

B: Mamografía con inyección de contraste: realce nodular (palpable) y no nodular, linear hacia el pezón.

La evaluación de pacientes recitadas o durante los estudios de tamizaje ha demostrado ser muy útil, especialmente en las mamas densas. Un estudio de Francia²² y dos^{23,24} estudios de Países Bajos especialmente diseñados para evaluar pacientes recitadas de los programas de tamizaje mostraron incremento de la sensibilidad y especialmente de la especificidad de MCIC respecto de la mamografía entre el 3,1-15% y 5-47,5% respectivamente, con valores significativos en la mayoría de los casos. De todas maneras, al incluir la MCIC como herramienta diagnóstica debemos tener en cuenta algunas situaciones:

Figura 4.



➡ Realce nodular forma irregular, patrón en anillo: Carcinoma invasor NST GH3. Receptores Estrógeno y Progesterona <1%, Her 2+++ , KI 67 60%.

➡ Realce nodular ovoide, bordes regulares, heterogeneo: Fibroadenoma. Falso positivo.

1. Lesiones benignas pueden realzar con el contraste²⁵, especialmente fibroadenomas, papilomas e hiperplasias. En uno de nuestros casos, además de la lesión índice (que realzó y fue carcinoma), observamos un realce nodular adicional que resultó un fibroadenoma. (Figura 4)

2. Distorsiones de la arquitectura (DA): Cuando la DA señalada en la mamografía o tomosíntesis es también observada mediante ecografía, RM o MCIC²⁶⁻²⁹ las posibilidades que corresponda a una lesión maligna aumentan, mientras que cuando no son corroboradas por esos métodos las posibilidades de malignidad disminuyen significativamente. Los estudios con MCIC muestran alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo, sugiriendo que podría omitirse la biopsia en casos de baja sospecha. Sin embargo, en todos ellos señalan que debería haber mayor casuística para generalizar estos resultados y de existir la menor duda, debe realizarse la biopsia de la lesión. Uno de nuestros casos correspondió a una distorsión de la arquitectura que no realzó. Su histología correspondió a ectasia ductal, adenosis, hiperplasia ductal sin atipia con sectores de esclerosis y se consideró concordante.

3. Microcalcificaciones: Al igual que con las DA, si la lesión por microcalcificaciones realza, sus posibilidades de malignidad aumentan, pero si la lesión no realza y su morfología es sospechosa, debe procederse a su biopsia, ya que hay muchos ejemplos en la literatura de lesiones que no realzaron y correspondieron a carcinomas de bajo grado, mayormente no invasores e invasores, especialmente lobulilares.^{25,27,30} Los realces no nodulares se vieron asociados a carcinomas no invasores mientras que la presencia de realces nodulares se vio más frecuentemente asociado a lesiones invasoras en una inves-

tigación.³¹ La fácil correlación entre el realce y su topografía en la mamografía permiten orientar la realización de tomas en la biopsia hacia la zona de sospecha de lesión invasora, no solamente guiar la obtención de microcalcificaciones. Tuvimos casos de microcalcificaciones que realzaron, en los que la MCIC ayudo a determinar mejor su extensión y un caso, en que la lesión índex realzó (carcinoma), pero no las microcalcificaciones en su vecindad, las que correspondieron a atipia epitelial plana tanto en la biopsia por punción como quirúrgica.

4. Asimetrías: las asimetrías focales y globales con otros elementos mamográficos de sospecha deben ser biopsiados.³² La MCIC ayudó a determinar mejor su tamaño. Ninguna de las asimetrías que no realzaron, sin elementos imagenológicos de sospecha asociados, fue maligna.³² Tuvimos un caso correspondiente a asimetría focal sin otros elementos de sospecha, que no realzó y correspondió a fibroadenosis.

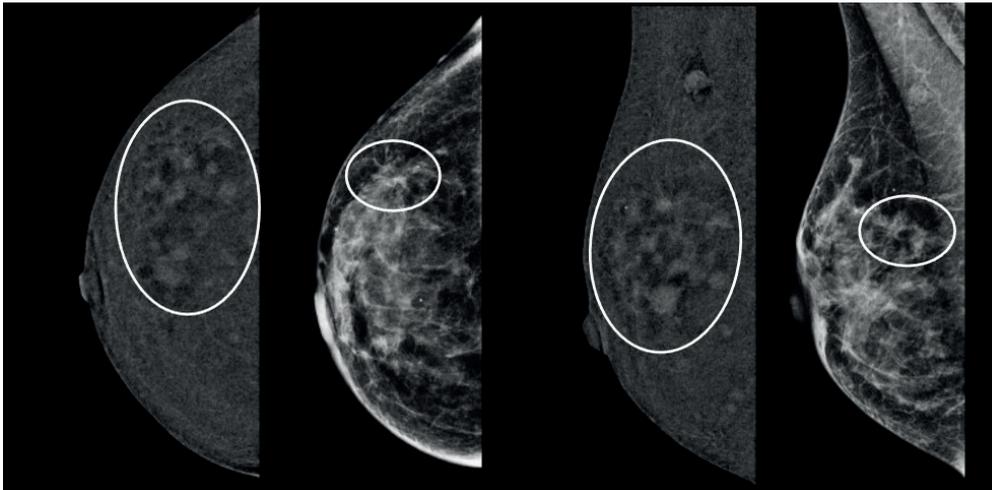
Un estudio señaló que la incorporación de la MCIC en la evaluación de lesiones con grado de sospecha bajo o intermedio (Birads 4 A y B) permitió reducir el número de biopsias por lesiones benignas sin afectar la detección de carcinomas.³³

Extensión de la lesión recientemente diagnosticada:

La MCIC encuentra mayor cantidad de lesiones que la mamografía y el ultrasonido^{34,35} e igual cantidad de lesiones que la RM según algunos estudios.^{34,36,37}

Otros señalan mayor detección de lesiones por parte de la resonancia, a costa de mayor número de falsos positivos, presentando la MCIC mejor valor predictivo positivo.³⁸ (Figura 5)

Figura 5.



Lesión visible en mamografía y ecografía (10 mm). Realce no masa con distribución regional y patrones heterogéneo y en empedrado de mayor extensión (35 mm). Carcinoma Lobulillar invasor.

La MCIC determina mejor el tamaño y la extensión de la lesión que la mamografía y en forma similar a la RM. Ambos son los métodos más precisos, aunque presentan sub o sobreestimación del tamaño en igual grado.^{37,39,40,41} Los cambios en la terapéutica quirúrgica luego de realizar MCIC o RM varían aproximadamente 17-21%.^{37,42,43}

La MCIC no es adecuada para la evaluación de la axila, otros grupos ganglionares y lesiones que no puedan ser incluidas en la mamografía (posteriores o paraesternales).⁴⁴ Un grupo propone realizar MCIC más ecografía en una sola cita para solucionar esta limitación.⁴⁵ Dado el menor costo, la mayor aceptación por las pacientes, su probable mayor disponibilidad en el futuro y el mejor valor predictivo de la MCIC, hacen pensar que esta indicación tenga menor resistencia que la que tiene la RM. Además, esta información estará disponible, sin necesidad de realizar otro examen, en quienes realicen previamente MCIC como tamizaje o como resolución de problemas (diagnóstica). En nuestra experiencia, en 9/18 (50%) pacientes el realce post contraste coincidió con la lesión visible en la mamografía de baja energía, en 9/18 (50%) pacientes el examen contrastado evidenció mayor extensión de la lesión, siendo ésta sobre expresada en un caso, debido a un fibroadenoma (falso positivo) (Figura 4) y verdadera mayor extensión en 8/18 (44%), aunque sólo en algunas, (hasta nuestro conocimiento) 4/18 (22%), se modificó la estrategia quirúrgica.

Respuesta a quimioterapia neoadyuvante:

La indicación de la terapéutica neoadyuvante ha aumentado incluyendo en la actualidad lesiones con diagnóstico temprano.

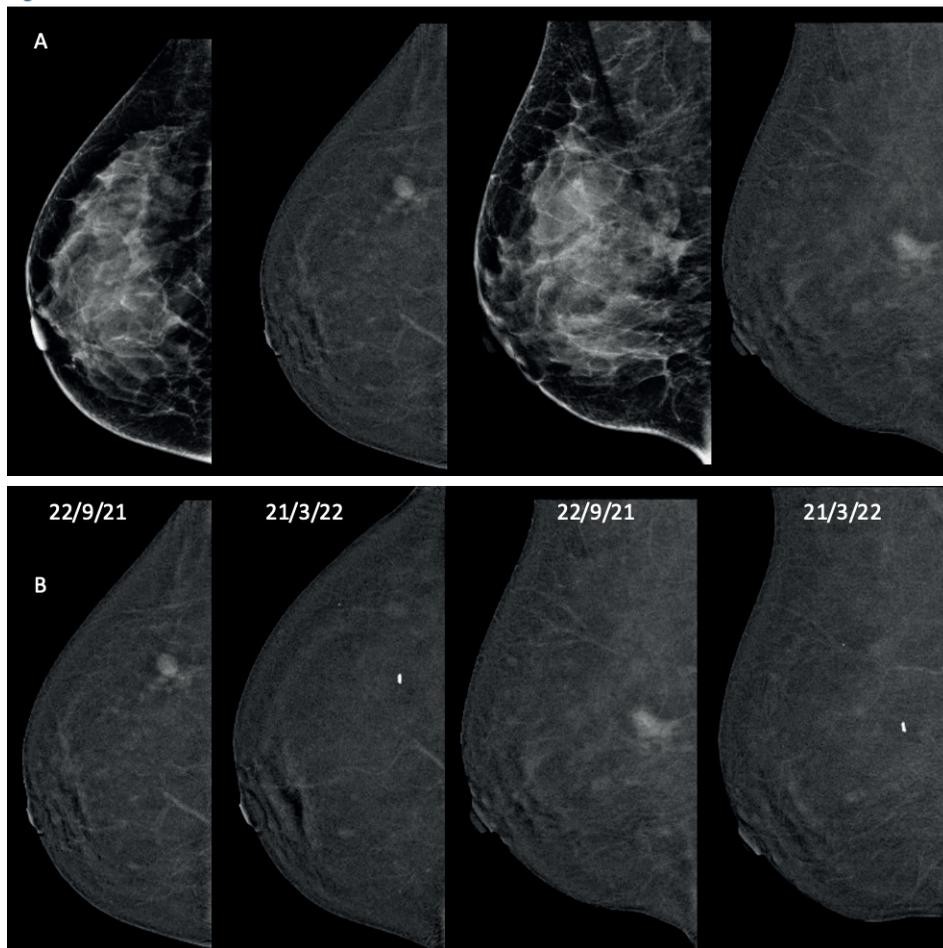
Conocer la extensión de la lesión previamente a la realización de ésta es fundamental parecería que la MCIC es una herramienta adecuada para ello.

La RM es superior a la mamografía y la ecografía para evaluar la respuesta a la terapéutica y planear la posibilidad de un tratamiento conservador.

Los trabajos publicados hasta la fecha⁴⁶⁻⁴⁸ comparando la performance de la MCIC y la RM señalan que no hay diferencias significativas entre ambas modalidades.

En nuestra casuística, varias pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, pero hasta la fecha hemos podido realizar ambos estudios: 1- de extensión previo a la terapéutica neoadyuvante y 2- al finalizar la misma, en una sola paciente que mostró respuesta imagenológica completa, presentando carcinoma invasor de 2mm como lesión residual, con axila negativa. (Figura 6)

Figura 6.



A. Detección de Tamizaje: Imagen nodular forma y contornos irregulares patrón heterogéneo. Carcinoma Invasor NST GH2. Estrógeno y Progesterona: negativo Her2+++ Ki67: 40%.

B. Pre y post neoadyuvancia. Respuesta imagenológica completa. Cirugía: carcinoma invasor 2 mm.

Screening o tamizaje en pacientes con riesgo intermedio o elevado:

La mamografía es el método por imágenes que ha demostrado disminuir la mortalidad. Su sensibilidad disminuye en las mamas densas y es por ello por lo que la tomosíntesis, el ultrasonido y la RM han crecido como estudios suplementarios en estas situaciones.⁴⁹

Dada su aprobación como "método adjunto a la mamografía y/o ultrasonido para localizar una lesión conocida o sospechada"¹⁰, las primeras investigaciones se basaron en las indicaciones: "resolución de problemas" y "determinar la extensión de la lesión".

Recientemente aparecieron dos publicaciones^{50,51}, que muestran su experiencia en mujeres con riesgo intermedio: mayormente mama densa e historia personal de cáncer de mama, comparando mamografía versus MCIC. La sensibilidad de la mamografía en cada estudio fue 50 y 52,4% mientras que la de la MCIC fue 87,5 y 90,5, diferencia significativa. El incremento de cánceres detectados con MCIC, respecto de la mamografía, fue de 13,1 y 6,6%, mayor que los obtenidos incorporando tomosíntesis o ecografía. El incremento diagnóstico se acompañó de disminución de la especificidad de 90,5 y 97,1% de la mamografía a 76,1 y 93,7% de la MCIC, diferencia también significativa; siendo la especificidad aún menor, 61,4%, cuando se agregó ultrasonido, que generó 54 biopsias adicionales, todas con benignidad histológica. Agregar la ecografía luego de la MCIC no incrementó la detección de carcinomas, por lo que concluyeron, que si se realiza MCIC no es necesario realizar tamizaje con ultrasonido⁵⁰. En un reciente estudio en pacientes con antecedente de neoplasia lobulillar, la MCIC detectó 6 carcinomas en 304 exámenes y concluyen que la

MCIC impresiona como una herramienta promisorio para el tamizaje de estas pacientes.⁵² (Figura 6A)

La RM ha demostrado ser el estudio por imágenes mamarias con mayor sensibilidad. Las guías del American College of Radiology (ACR)⁵³, American Society of Breast Surgeons (ASBrS)⁵⁴ y National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵⁵ incluyen la realización de RM junto con la mamografía en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama y actualmente en la mayoría de las pacientes con riesgo intermedio de cáncer de mama. La Sociedad de Imagenología Mamaria de Europa (EUSOBI) publicó recientemente la recomendación⁵⁶ de ofrecer a las mujeres entre 50-70 años con mamas extremadamente densas la posibilidad de realizar RM cada 2-4 años, basados en la evidencia del estudio DENSE.⁵⁷

Carecemos todavía de estudios comparativos importantes entre MCIC y RM en el marco del tamizaje. La mayoría de los metaanálisis incluyen estudios pequeños, no siempre vinculados al tamizaje, con resultados no coincidentes. Uno señala igual sensibilidad entre ambos métodos con mayor especificidad, certeza y performance (mejor área bajo la curva) por parte de la MCIC⁵⁸ y el otro describe similar performance diagnóstica entre ambos, aunque los valores de mayor importancia, mayor sensibilidad y valor predictivo negativo, fueron superiores en la RM.⁵⁹

A pesar, de que la MCIC no está aprobada específicamente como método como screening, en las guías de NCCN, se recomienda su realización en pacientes con riesgo elevado y en las pacientes con antecedentes de biopsia con atipia, solamente en aquellas pacientes que no puedan realizar RM.

En nuestra casuística tuvimos algunos casos de tamizaje, en que la mamografía fue negativa y la MCIC positiva, en uno de ellos encontrando un foco adicional al ultrasonido y por el contrario, ya señalamos el caso de la asimetría no realizó en la MCIC y fue benigna en la histología.

La aplicabilidad clínica de la RM y/o la MCIC no se limitan a su desempeño clínico; prueba de ello es que parte importante de la pequeña población de pacientes con riesgo elevado y franca indicación de RM es sub-estudiada⁶¹.

También son importantes su disponibilidad, seguridad, aceptabilidad por parte de las pacientes y su costo entre otras variantes.

Ventajas y Desventajas^{62,63}:

La RM presenta algunas ventajas respecto de la MCIC: no utiliza rayos X, no es necesario comprimir la mama, tiene mayor resolución en las imágenes por corresponder a cortes milimétricos, sin superposición de tejido con evaluación simultánea en los tres planos, posibilidad de realizar estudio cinético de la lesión, mejor evaluación de la axila y planos medios o profundos (a veces no incluidos en la mamografía) y permite evaluar mejor el parénquima mamario en las pacientes con implantes. Tenemos posibilidad de biopsia con esta metodología, todavía limitada en MCIC.

Pero, la MCIC presenta también algunas ventajas: se realizan dos estudios: mamografía y estudio con contraste al mismo tiempo, posibilitando mejor correlación con la mamografía-microcalcificaciones- y evitando la necesidad de un segundo estudio (luego de la mamografía), su costo es menor, si bien hoy su disponibilidad es limitada, es muy probable que, con los recambios de equipamiento, la misma será mayor que la de la RM, su realización es más rápida y sencilla que la de la RM, siendo preferida por las pacientes (claustrofobia, más confortable, rápida y menos ruidosa), según encuestas.^{64,65} En el estudio DENSE y ACRIN 6666 menos del 60% de las mujeres aceptaron realizar RM, sin costo para ellas. La interpretación del examen es más rápida (menor cantidad de imágenes).

Las reacciones alérgicas son menos frecuentes y severas con el gadolinio (RM) que con el Iodo (MCIC), aunque hay reportes de depósito de gadolinio en el cerebro, sin consecuencias clínicas hasta el momento.

En resumen, en nuestra experiencia inicial y curva de aprendizaje la MCIC mostró ser segura, con buenos resultados clínicos. También hemos revisado la literatura para cada una de las posibles indicaciones del método. Si bien, la mayoría son trabajos pequeños y de una sola institución, en la mayoría de las indicaciones impresiona mejor que mamografía y ecografía y comparable a la RM. En tamizaje, solamente utilizarla cuando no se puede realizar RM. Estamos frente a la más nueva de las herramientas del diagnóstico por imágenes mamario y la experiencia nos dirá cual o cuales de las indicaciones se aplica/n mejor en nuestro ámbito.

REFERENCIAS

1. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer* 2020;126(13):2971–2979. ◀
2. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kornik JM, Compton K, Dean FE, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022 Mar 1;8(3):420-444. ◀
3. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heindinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol* 2017;27(7):2744–2751. ◀
4. 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. ◀
5. <https://densebreast-info.org/screening-technologies/cancer-detection-by-screening-method/> (acceso 20/1/2022) ◀
6. Debra L. Monticciolo, MD, Mary S. Newell, MD, Linda Moy, MD, Bethany Niell, MD, PhD, Barbara Monsees, MD, Edward A. Sickles, MD. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. ◀
7. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women’s information. *Eur Radiol.* 2015 Dec;25(12):3669-7. ◀
8. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Dancoux NM, Guneseckara A, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology* 2003;228:842–50. ◀
9. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology* 2003;229:261–8. 10. ◀
10. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103485.pdf. Acceso 21/1/22. ◀ ◀
11. Dromain C, Vietti-Viola N, Meuwly J.Y. Angiomammography: A review of current videncecs. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2019) 100, 593–605. ◀
12. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013;266(3):743–751. ◀
13. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol* 2014;83(8):1350–1355. ◀
14. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, et al. Evaluation of low-energy contrast enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol* 2015;25(10):2813–2820. ◀
15. Perry H, Phillips J, Dialani V, et al. Contrast-enhanced mammography: a systematic guide to interpretation and reporting. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(1):222-231. ◀
16. Kamal RM, Helal MH, Mansour SM, et al. Can we apply the MRI BI-RADS lexicon morphology descriptors on contrast-enhanced spectral mammography? *Br J Radiol* 2016; 89:20160157 ◀
17. Knogler T, Homolka P, Hoernig M, et al. Application of BI-RADS descriptors in contrast-enhanced dual-energy mammography: Comparison with MRI, In: *Breast Care.* 2017; 12:212-216. ◀
18. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS_CEM_2022.pdf ◀ ◀ ◀
19. Tennant- Tennant SL, James JJ, Cornford EJ, et al: Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting. *Clin Radiol* 2016;71(11):1148-1155. ◀
20. Luczynska E, Heinze S, Adamczyk A, et al: Comparison of the mammography, contrast-enhanced spectral mammography and ultrasonography in a group of 116 patients. *Anticancer Res* 2016; 36(8):4359-4366. ◀
21. Lu Z, Hao C, Pan Y, Mao N, Wang X, Yin X. Contrast-Enhanced Spectral Mammography Versus Ultrasonography: Diagnostic Performance in Symptomatic Patients with Dense Breasts. *Korean J Radiol* 2020;21(4):442–449. ◀
22. Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 2011;21(3):565–574. ◀

23. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol* 2014;24(7):1668–1676. ◀
24. Lalji UC, Houben IP, Prevos R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large ultireader, multicase study. *Eur Radiol* 2016;26(12):4371–4379. ◀
25. Houben IPL, Van de Voorde P, Jeukens CRLPN, et al. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. *Eur J Radiol* 2017;94:31–37. ◀
26. Bahl M, Baker JA, Kinsey EN, Ghate SV. Architectural distortion on mammography: correlation with pathologic outcomes and predictors of malignancy. *AJR* 2015;205(6):1339-1345. ◀
27. Ghaderi KF, Phillips J, Perry H, Lotfi P, Mehta TS. Contrast enhanced mammography: current application and future directions. *Radiographics*. 2019;39(7):1907-1920. ◀
28. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, et al. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imaging*. 2017;46:44-52. ◀
29. Goh, Y. et al. Architecture distortion score (ADS) in malignancy risk stratification of architecture distortion on contrast-enhanced digital mammography. *Eur. Radiol*. 2021;31, 2657–2666. ◀
30. Kornecki, A. Current Status of Contrast Enhanced Mammography: A Comprehensive Review. *Can Assoc Radiol J*. 2022;73(1):141-156. ◀
31. Cheung Y.-C., Chen K., Yu C.-C., Ueng S.-H., Li C.-W., Chen S.-C. Contrast-enhanced mammographic features of in situ and invasive ductal carcinoma manifesting microcalcifications only: help to predict underestimation? *Cancers*. 2021;30;13(17):4371–4381. ◀
32. Wessam R, Gomaa MMM, Fouad MA, Mokhtar SM, Tohamey YM. Added value of contrast-enhanced mammography in assessment of breast asymmetries. *Br J Radiol*. 2019;92(1098):20180245. ◀
33. Zuley ML, Bandos AI, Abrams GS, Ganott MA, Gizienski TA, Hakim CM, et al. Contrast enhanced digital mammography (CEDM) helps to safely reduce benign breast biopsies for low to moderately suspicious soft tissue lesions. *Acad Radiol* 2019;1–8. 10.1016. ◀
34. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multireader evaluation. *Eur Radiol* 2017;27:2752–64. ◀
35. Lorek A., Steinhof-Radwańska K., Barczyk-Gutkowska A., Zarębski W., Paleń P., Szyluk K., Lorek J., Grażyńska A., Niemiec P., Gisterek I. The usefulness of spectral mammography in surgical planning of breast cancer treatment—Analysis of 999 patients with primary operable breast cancer. *Curr. Oncol*. 2021;28:232. ◀
36. Kim EY, Youn I, Lee KH, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Digital Mammography versus Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Preoperative Evaluation of Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2018;21(4):453–462. ◀
37. Sumkin JH, Berg WA, Carter GJ, Bandos AI, Chough DM, Ganott MA, et al. Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-Enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology* (2019) 293:531–40 ◀ ◀
38. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013;266(3):743–751. ◀
39. Youn I, Choi S, Choi YJ, et al. Contrast enhanced digital mammography versus magnetic resonance imaging for accurate measurement of the size of breast cancer. *Br J Radiol* 2019;92:20180929. ◀
40. Patel BK, Garza SA, Eversman S, Lopez-Alvarez Y, Kosiorek H, Pockaj BA. Assessing tumor extent on contrast-enhanced spectral mammography versus full-field digital mammography and ultrasound. *Clin Imaging* 2017;46:78–84. ◀
41. Bozzini A., Nicosia L., Pruneri G., Maisonneuve P., Menghetti L., Renne G., Vingiani A., Cassano E., Mastropasqua M.G. Clinical performance of contrast-enhanced spectral mammography in pre-surgical evaluation of breast malignant lesions in dense breasts: A single center study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2020;184:723–731 ◀
42. Bicchierai G., Tonelli P., Piacenti A., De Benedetto D., Boeri C., Vanzi E., Bianchi S., Cirone D., Kaur Gill M., Miele V., et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in the preoperative staging of breast cancer: Large-scale single-center experience. *Breast, J*. 2020;26:1276–1283. ◀

43. Ahsberg K, Gardfjell A, Nimeus E, Rasmussen R, Behmer C, Zackrisson S, et al. Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions-a feasibility study. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):100. ◀
44. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-Enhanced mammography: state of the art. *Radiology* 2021; 299: 36–48. ◀
45. Lobbes M. B. I., Heuts E. M., Moosdorff M., van Nijntaten T. J. A. Contrast enhanced mammography (CEM) versus magnetic resonance imaging (MRI) for staging of breast cancer: the pro CEM perspective. *European Journal of Radiology*. 2021;142. ◀
46. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 106. ◀
47. Barra FR, de Souza FF, Camelo REFA, Ribeiro ACdeO, Farage L. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study. *Radiol Bras* 2017; 50: 224–30. ◀
48. Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, et al. Contrast-Enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1350–6. ◀
49. Berg WA, Rafferty EA, Friedewald SM, Hruska CB, Rahbar H. 2021. Screening Algorithms in Dense Breasts: AJR Expert Panel Narrative Review. *American Journal of Roentgenology* 216:2, 275-294. ◀
50. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(5):267–274. ◀
51. 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(1):81–88. ◀
52. Hogan M.P., Amir T., Sevilimedu V., Sung J., Morris E.A., Jochelson M.S. Contrast-Enhanced Digital Mammography Screening for Intermediate-Risk Women with a History of Lobular Neoplasia. *Am. J. Roentgenol*.2021;216:1486–1491. ◀
53. 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. ◀
54. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Position-Statement-on-Screening-Mammography.pdf>. Ingreso 30/3/22. ◀
55. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. acceso 30/3/22. ◀
56. 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. ◀
57. 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. ◀
58. 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(6):1423–1432. ◀
59. Pötsch N, Vatteroni G, Clauser P, Helbich TH, Baltzer P. Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2022; 000:1–10. ◀
60. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. acceso 15/6/22. ◀
61. 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. ◀
62. Sogani J, Mango VL, Keating D, et al. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021;69:269–279. ◀
63. Lewin J. Comparison of Contrast-Enhanced Mammography and Contrast-Enhanced Breast MR Imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin*. 2018;26:259–263. ◀
64. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59(3):300–305. ◀
65. 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 Imaging* 2017;42:193–197. ◀

DEBATE

Dr. Cassab: De acuerdo con el alto valor predictivo negativo que tiene la mamografía contrastada, uno no puede dejar de “comprar” cuando lee este tipo de técnica, comparada directamente con la resonancia. ¿Cómo ves el futuro de esta técnica cuando tenés que hacer la evaluación y seguimiento de las lesiones B3, por ejemplo? ¿Qué pasa con el carcinoma ductal in situ de bajo grado? Sabemos que todo esto tiene mucho que ver con la angiogénesis y por eso el contraste va a resaltar. En los carcinomas in situ de alto grado la resonancia magnética anda muy bien y tiene una buena expresión, pero no así en los carcinomas ductales in situ de bajo grado. ¿Hay alguna diferencia entre los dos métodos para este tipo de patología? La tercera pregunta es ¿Qué pasa cuando observamos una lesión por mamografía contrastada pero no la vemos, ni en la mamografía, ni en la ecografía convencional. ¿Cómo dirigimos la biopsia?

Dr. Lehrer: En microcalcificaciones, ni la resonancia, ni la mamografía con contraste en las que tienen una disposición como en circulitos, que pueden ser lesiones que uno sospecha como lesiones de bajo grado, que más o menos son las lineales, uno puede evitar la biopsia porque tenga una resonancia o una mamografía con contraste negativa. No hay manera, uno se puede omitir un carcinoma de bajo grado, inclusive también en estos métodos, el carcinoma lobulillar realza más suave. También es otro de los elementos que puede pasar desapercibido. Respecto de qué hacemos cuando no se ve con ningún método, en general, en la literatura, vuelven a la resonancia y se hace biopsia por resonancia. No recuerdo la primera pregunta.

Dr. Cassab: La evaluación y seguimiento de las lesiones B3.

Dr. Lehrer: Está contemplado que puede ser indicación cuando la paciente no quiere hacer resonancia, siempre hay una ventana. El problema que ocurre con éstos, que son, como dije, todos trabajos pequeños, que vienen apareciendo. Recién va a haber un trabajo importante que va a comparar

mamografía con contraste con tomosíntesis, no sé si va a incluir también ecografía, de 2.000 pacientes. Uno de ACRIM, con resultados que seguramente van a cambiar las guías y conductas. Hoy por hoy, lo que está faltando es soporte científico para poder basarse en las indicaciones. Pero en muchos lugares ya se está utilizando.

Dr. Cassab: Es cuestión de tiempo.

Dr. Lehrer: Es como las lesiones en oncología, empiezan por ejemplo cuando la mujer dice: “yo la resonancia no la quiero” o también puede ser que no llega económicamente a hacerse la resonancia, de esta manera es que se generan las posibilidades de estos estudios.

Dr. Billinghamurst: Dijiste que hay muy pocos estudios para tamizaje, pero ¿Vos creés que esto puede ser un gold standard para el seguimiento de las pacientes mutadas o si a futuro puede reemplazar a la resonancia?

Dr. Lehrer: Por ahora creo que la resonancia todavía sigue siendo un estudio superior en el sentido que tiene cortes, lo ves en tres planos, aunque cada vez en mayor medida esto va a parecerse más a la resonancia abreviada, que es la que va ganando en el mundo. El gran target, probablemente, al principio de este método, sean las pacientes de riesgo intermedio, es decir, las que tuvieron un cáncer como historia personal, o las que han tenido una lesión B3 y tienen un riesgo aumentado, no quizás las de la mutación genética que tal vez sean las últimas en cambiar.

Dr. Cortese: Por lo que vos decís queda como entre la mamografía y la resonancia, una alternativa. Una pregunta del costo. ¿Qué porcentaje tiene respecto de la resonancia el costo de este estudio?

Dr. Lehrer: No sé, todavía no hay implementación, debería estar justamente en el medio de esos dos estudios.

Dr. Cassab: Muchas gracias Dr. Lehrer, excelente trabajo.

SESIÓN CIENTÍFICA

Radioterapia intraoperatoria de la mama con intrabeam, experiencia de la Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Carola Allemand¹, Ma. Belén Iriarte¹, Federico Diaz^{1,2}, Augusto Alva^{1,2}, Florencia Calvo¹, Claudio Lorusso¹, Ana Valerio¹, Victoria Taboada¹, Roberto Orti¹, Alejandra Wernicke, Francisco Corrao¹.

RESUMEN

Objetivo

La radioterapia intraoperatoria (IORT) es la radioterapia que se administra directamente al lecho tumoral. Existen varias modalidades de IORT. La empleada en nuestro centro es la que utiliza el dispositivo Intrabeam, el cual a través de rayos X de baja energía y un aplicador esférico que se adapta al lecho tumoral, permite la administración de la radiación a los tejidos con mayor riesgo de recidiva. Presentamos nuestra experiencia inicial de IORT con el dispositivo Intrabeam.

Material y método

Se seleccionaron 51 pacientes con cáncer de mama para IORT con Intrabeam® según protocolo TARGIT-A, desde febrero 2021 hasta mayo 2022. Las indicaciones fueron: pacientes mayores a 45 años, con tumores unifocales, < 3 cm de diámetro, luminales A o B, con axila clínica e imagenológicamente negativa. También se incluyen pacientes con carcinoma intraductal, de bajo grado o de grado intermedio.

1 Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2Servicio de Oncología Radiante de Mevaterapia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico:
carola.allemand@hospitalitaliano.org.ar

Resultados

La edad media fue de 66 años. Según el examen histológico definitivo, el tamaño tumoral promedio fue de 11.9 mm, con 95% de las pacientes con tumores menores a 2 cm. El 82.3% de nuestras pacientes completaron su tratamiento radiante sólo con la radioterapia intraoperatoria, pero en 9 casos (17.6%) fue necesario agregar radioterapia externa del volumen mamario. 10 pacientes (25.6%) tuvieron complicaciones, 2 casos fueron seromas que precisaron varias aspiraciones para su resolución. El resultado estético es muy bueno.

Conclusiones

La IORT con Intrabeam es una alternativa segura y bien tolerada frente a la radioterapia externa en pacientes seleccionadas, con un buen resultado estético a corto plazo.

Palabras Clave

Cáncer de mama en estadios iniciales, Radioterapia intraoperatoria, IORT, TARGIT, Intrabeam®

ABSTRACT

Objective

Intraoperative radiation therapy (IORT) is a radiation therapy delivered directly to the tumor bed. There are several modalities of IORT. The one used in our center is the one that uses the Intrabeam device, which through low-energy X-rays and a spherical applicator that adapts to the tumor bed, allows the administration of radiation to the tissues with the highest risk of recurrence. We present our initial experience with the Intrabeam device at our center.

Material and method

From February 2021 to May 2022, 51 patients with breast cancer were selected for IORT with Intrabeam® according to the TARGIT-A protocol.

The indications were: patients older than 45 years, with unifocal tumors, < 3 cm in diameter, luminal A or B, with negative clinical and imaging axilla. Patients with intraductal, low-grade or intermediate-grade carcinoma were also included.

Results

The mean age was 66 years. According to the definitive histological examination, the average tumor size was 11.9 mm, 95% of the patients with tumors smaller than 2 cm. 82.3% of our patients completed their radiant treatment with intraoperative radiotherapy alone, but in 9 cases (17.6%) it was necessary to add external radiotherapy of the breast volume. 10 patients (25.6%) had complications, 2 cases were seromas that required several aspirations for their resolution. The aesthetic result is very good.

Conclusions

IORT with Intrabeam is a safe and well tolerated alternative versus external radiotherapy in selected patients and provides a good short-term aesthetic result.

Key words

Early breast cancer. Intraoperative radiotherapy. IORT. TARGIT. Intrabeam

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama, siendo la principal indicación de radioterapia en todo el mundo.^{1,18} Es sabido que reduce el riesgo de recaída locorregional y a distancia, así como también el riesgo de muerte por cáncer.¹ Muchos estudios no han logrado identificar un subgrupo de pacientes en los que la radioterapia se pueda evitar por completo, y aún no está claro si la irradiación de toda la mama es necesaria en todas o en un subgrupo de pacientes.^{6,7,8}

El esquema estándar de administración de rayos ha sido reemplazado por esquemas de hipofraccionamiento. Para muchas pacientes esto puede ser aún un inconveniente, ya que acudir de forma diaria al centro de Radioterapia a recibir el tratamiento puede resultar engorroso. Dado que el 90% de las recidivas ocurren en el lecho de la cirugía, en los últimos años se ha planteado la irradiación del lecho quirúrgico.² En este contexto, la radioterapia intraoperatoria (IORT - por sus siglas en inglés), es la radioterapia que se administra directamente al lecho tumoral. Son múltiples los beneficios de esta técnica de irradiación. En primer lugar, la radioterapia se realiza en el lecho quirúrgico visualizado en forma directa, a diferencia de la radioterapia externa en donde se delimita el lecho quirúrgico por medio de clips. En segundo lugar, se optimiza la protección de los tejidos sanos al irradiar parcialmente el volumen mamario, minimizando la dosis en el resto de la mama, piel, corazón y pulmón.³ De esta forma, presenta menor toxicidad aguda y crónica, con mejores resultados cosméticos.³ Finalmente, la paciente realiza el tratamiento conservador completo, cirugía y radioterapia, en un solo día con el máximo beneficio psicológico, físico y social.

Existen varias modalidades de IORT, siendo las más extendidas la terapia con electrones y la terapia de rayos X de baja energía.^{4,9} Dentro de esta última, la empleada en nuestro hospital es la que utiliza el dispositivo Intrabeam, el cual proporciona una fuente de rayos X, a través de un aplicador esférico, que se adapta al lecho tumoral. Después de colocar el aplicador del tamaño adecuado, la radiación se administra durante 17 a 35 min para dirigirse a los tejidos con mayor riesgo de recidiva. La superficie del lecho del tumor recibe 20 Gy, que se atenúan a 5 - 7 Gy a 1 cm de profundidad.²

OBJETIVO

El objetivo primario de este estudio es mostrar nuestra experiencia inicial de IORT con Intrabeam para el tratamiento del cáncer de mama temprano.

El objetivo secundario es mostrar los resultados obtenidos hasta el momento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, que se llevará a cabo con las pacientes tratadas y seguidas en la Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se evaluaron 51 pacientes que fueron candidatas a radioterapia intraoperatoria con Intrabeam (siguiendo el protocolo del estudio TARGIT - A5) desde febrero 2021 hasta mayo 2022.

RESULTADOS

Procedimiento del IORT

Asesoramiento preoperatorio

La radioterapia intraoperatoria para el tratamiento del cáncer de mama es actualmente una alternativa muy atractiva para pacientes correctamente seleccionadas. La evaluación de cada paciente en particular juega un papel fundamental en la planificación estratégica y por consiguiente, en los resultados.

La selección preoperatoria implica explicarle a la paciente en qué consiste la IORT y cuáles son sus alcances, los beneficios, los riesgos y otras alternativas disponibles. Es fundamental advertir acerca de hallazgos patológicos inesperados y desfavorables, como márgenes comprometidos o axila positiva en el estudio diferido, que obliguen a más tratamientos. La paciente que decide realizar la radioterapia intraoperatoria debe aceptar el riesgo de requerir, a posteriori, radioterapia externa o una segunda cirugía.

Tabla 1.

Edad (años)	
< 50 años	2 (4%)
50 - 59	13 (25.4%)
60 - 69	14 (27.4%)
70 - 79	18 (35.2%)
> 80	5 (8%)
Tamaño tumoral clínico (cm)	
< 2	50 (98%)
> 2	1 (2%)
Tamaño tumoral histológico (pT)	
pTis	2 (4%)
pT1a	8 (15.5%)
pT1b	12 (23.5%)
pT1c	27 (53%)
pT2	2 (4%)
Grado tumoral	
1	23 (45%)
2	26 (51%)
3	2 (4%)
Diámetro aplicador (cm)	
2,5	2 (3.9%)
3	5 (9.8%)
3,5	29 (57%)
4	11 (23.5%)
4,5	3 (5.88%)
Nro de retomas	
0	9 (17.5%)
1	15 (29.4%)
2	13 (25.1%)
3	9 (17.5%)
4	4 (7.5%)
6	1 (1.5%)
7	1 (1.5%)
Edad (años)	
< 50 años	2 (4%)
50 - 59	13 (25.4%)
60 - 69	14 (27.4%)
70 - 79	18 (35.2%)
> 80	5 (8%)
Tamaño tumoral clínico (cm)	
< 2	50 (98%)
> 2	1 (2%)

Selección adecuada de las pacientes

No todas las pacientes con cáncer de mama son candidatas a IORT. Se utilizan los criterios de selección que fueron publicados por la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO) para la irradiación parcial de la mama.

Las pacientes que se consideran candidatas a IORT son evaluadas por un especialista en Mastología, que realiza el examen físico y evalúa las imágenes, tanto mamografía como ecografía. La utilización de resonancia magnética mamaria es opcional. Es obligatorio la evaluación histológica de la lesión, conociendo el subtipo histológico y los marcadores moleculares. Los tumores candidatos a IORT deben ser unifocales, menores a 3 cm de diámetro, de histología favorable (hormonodependientes - RH positivos y Her negativo), con axila clínica e imagenológicamente negativa. También se incluyen pacientes con carcinoma intraductal, de bajo grado o de grado intermedio.

Los criterios de exclusión son tumores multicéntricos o multifocales, mutaciones BRCA y tratamientos neoadyuvantes.

Se realiza evaluación de ganglio centinela en todas las pacientes con carcinoma invasor en forma diferida.

Las pacientes seleccionadas para IORT también son evaluadas por especialistas en Radioterapia. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de este tipo de tratamiento.

Tamaño tumoral (pT)	
pTis	2 (4%)
pT1a	8 (15.5%)
pT1b	12 (23.5%)
pT1c	27 (53%)
pT2	2 (4%)
Grado Histológico	
1	23 (45%)
2	26 (51%)
3	2 (4%)
Tipo Histológico	
carcinomas ductales invasores tipo NOS.	35 (68.6%)
carcinoma lobulillar infiltrante	5 (9.8%)
otros	5 (9,8%)
CDIS	2 (4%)

Pasos IORT - intraoperatorio

Desde el momento que comenzamos a realizar radioterapia intraoperatoria, se armó un protocolo de actuación y técnica quirúrgica, que implica los siguientes pasos:

1. Ingreso de la paciente a quirófano. Anestesia general con intubación orotraqueal.

2. En el antequirófano, el equipo de Física Médica de Radioterapia efectúa las calibraciones necesarias en la consola del sistema Intrabeam.

3. El equipo quirúrgico comienza con la cuadrantectomía de la lesión, procurando lograr una extirpación completa y con márgenes libres. En caso de lesiones palpables, se realizan marcaciones en la pieza quirúrgica con suturas en dos sitios distintos (correcta orientación de la pieza). En caso de lesiones no palpables o microcalcificaciones, realizamos marcación con clips metálicos en la pieza quirúrgica y mamografía intraoperatoria de la lesión, en las dos incidencias (frente y perfil).

4. Realizando una incisión a nivel axilar, realizamos la biopsia del ganglio centinela (incisión distinta a la cuadrantectomía), utilizando tecnecio 99 o azul patente al 1% (en aquellos casos en los cuales falló la migración del tecnecio hacia la axila).

Figura 1. Dispositivo Intrabeam.



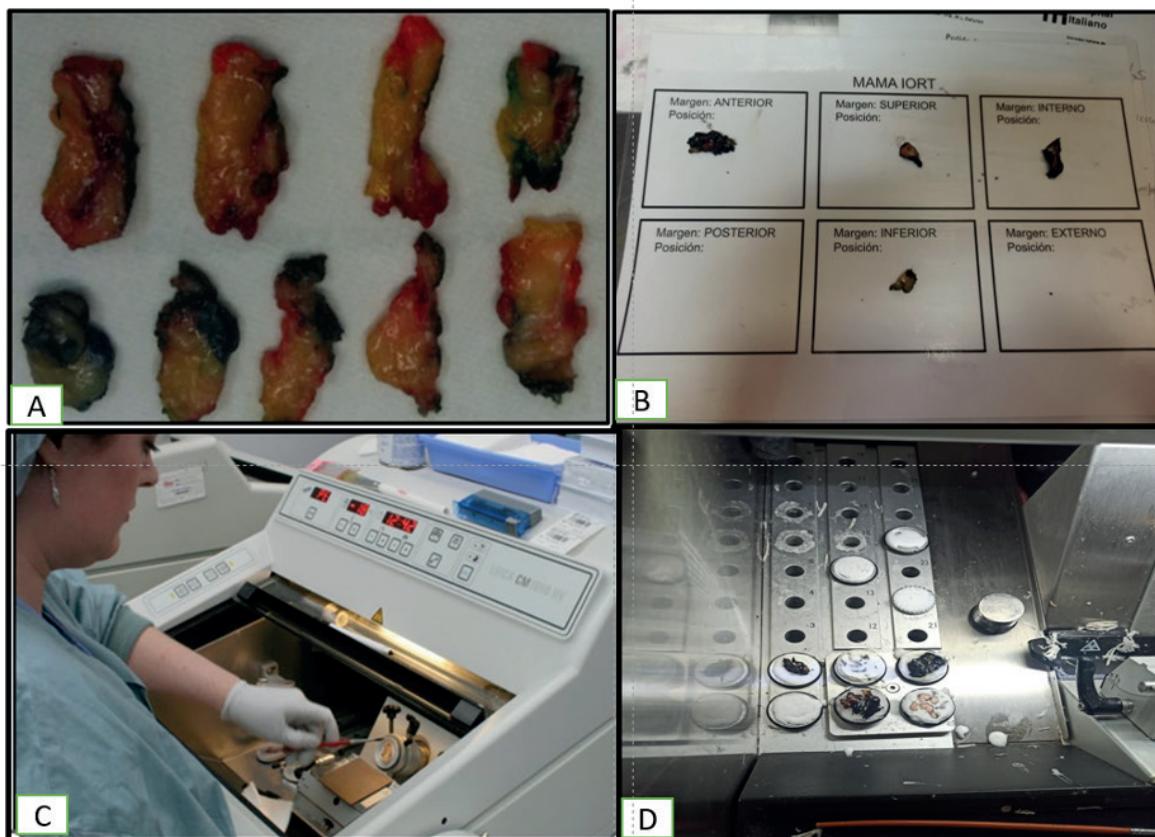
5. Comprobación radiológica y patológica de los márgenes de la pieza quirúrgica.

La mamografía intraoperatoria nos orienta para ver la ubicación de la lesión y si es necesario ampliar márgenes antes de enviar la pieza a congelación.

En el cuarto de congelación de anatomía patológica se comienza a procesar la pieza quirúrgica. En primer lugar, se mide y se orienta la mama y se pinta con tinta china. Se realizan cortes paralelos para ubicar el nódulo, midiendo el tamaño del mismo y la distancia macroscópica al margen más cercano. Si se encuentra a menos de 0,2 cm, se da aviso al cirujano para que amplíe dicho margen. Se realizan cortes en el criostato de todos los márgenes que se encuentren a más de 0,3 cm. Se constata al microscopio que el margen sea negativo (ausencia de lesión invasora y de CDIS).

En caso de ser necesario la ampliación de un margen, se da aviso a equipo quirúrgico, quienes realizan la misma. Las ampliaciones deben ser medidas y se deben pintar con tinta china en el lado opuesto al referenciado con hilo (lecho). Una vez que se constata que todos los márgenes son negativos se completa la ficha de congelación.

Figura 2.



Estudio intraoperatorio en IORT. A y B: Se seleccionan los márgenes quirúrgicos para procesar, los mismos deben estar pintados con tinta china y referenciados. C y D: Se realizan cortes por congelación en criostato.

Figura 3.

Fuente de rayos X cubierta con funda estéril. Se moviliza hacia la mesa quirúrfano.

Figura 4.

Se coloca una gasa húmeda bajo la piel de todo el perímetro de la incisión para asegurar la preservación cutánea frente a la irradiación.

6. El radioterapeuta ingresa al campo quirúrgico para evaluar el tamaño del lecho tumoral y decidir el diámetro del aplicador a utilizar. La radioterapia intraoperatoria se administra utilizando aplicadores esféricos de estado sólido, multiusos, de rangos de tamaño de 1,5 a 5 cm de diámetro. El tiempo de tratamiento suele ser de 20 a 35 minutos, según el tamaño del aplicador utilizado.

Se realiza una sutura continua tipo jareta con Prolene 0 en el parénquima para aproximar las paredes de la cavidad de la cuadrantectomía al aplicador esférico.

7. Mientras tanto, se prepara la fuente de rayos X con una funda estéril (figura 3) y se ajusta el aplicador estéril a la fuente que se encuentra en la terminal del soporte. Se moviliza hacia la mesa quirúrgica.

8. Colocación del aplicador esférico estéril en el interior de la cavidad. Se puede ajustar al lecho tumoral mediante el movimiento del brazo articulado del dispositivo Intra-beam.

9. Se ajusta la jareta sobre el aplicador y se coloca una gasa húmeda bajo la piel de todo el perímetro de la incisión para alejarla del área de irradiación (figura 4).

10. Movilización de todo el personal fuera del quirófano. El personal de Anestesiología y Radiofísica observan a través de la puerta del quirófano la consola del dispositivo y los monitores de control del paciente (figura 5).

11. Una vez que las puertas de acceso al quirófano se encuentran bloqueadas, comienza la radioterapia intraoperatoria.

12. Cumplidos los minutos necesarios, ajustados al tamaño del aplicador empleado, se da por finalizada la radioterapia intraoperatoria.

13. Liberación de la jareta para la extracción del aplicador y retirada del dispositivo, bajo el control del equipo de Oncología Radioterápica y Física Médica.

Figura 4.



Finalizada la colocación del sistema Intrabeam, todo el personal se retira del quirófano para dar inicio a la radioterapia intraoperatoria.

14. Revisión de hemostasia. Cierre del lecho quirúrgico. Finalización de la cirugía.

Resultados y características clinicopatológicas de las pacientes

Las características clínico - patológicas de las pacientes están incluidas en la tabla 1.

El rango etario de las pacientes seleccionadas para IORT fue entre 48 - 84 años, siendo la edad promedio 66 años.

Con respecto al estadio clínico, 24 pacientes (47%) tenían lesiones palpables, mientras que 27 (53%) tenían tumores no palpables.

Según el examen histológico definitivo, el tamaño tumoral promedio por anatomía patológica fue de 11.9 mm (con un rango entre 0 - pacientes que quedaron sin enfermedad post biopsia - y 25 mm). Casi el 95% de las pacientes tenían tumores menores a 2 cm.

En cuanto al tipo histológico, predominaron los carcinomas ductales invasores tipo NOS (35 pacientes - 68,6%). Se incluyeron además 4 pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante (7,8%), 5 carcinomas tubulares (9,8%), 2 intraductales (4%), 2 papilares (4%) y 3 ductolobulillares (5,8%).

En lo que respecta a las características histológicas, la mayoría de las pacientes tenían tumores con grado histológico I o II. En 1 solo caso se identificó componente intraductal extenso. 3 pacientes tenían invasión linfovascular.

El perfil según inmunohistoquímica fue luminal A en 35 pacientes (71%), luminal B por RH discordantes en 4 pacientes (8%) y luminal B por Ki 67 > 20% en 10 pacientes (20%) y 1 triple positivo (2%). Los dos casos de CDIS realizados tenían receptores hormonales positivos.

La media de tiempo quirúrgico fue de 139 minutos (con un rango variable desde 90 hasta 244 minutos). El tiempo de radioterapia intraoperatoria varía dependiendo del tamaño del aplicador empleado. En 29 pacientes (57%) se utilizaron aplicadores de 3,5 cm, con 17 minutos de irradiación.

Una de los puntos a evaluar fue la cantidad de retomas que se realizaron durante la cirugía. El promedio fue entre 1 y 2 retomas por cirugía (54,5%). En una sola oportunidad se realizaron 6 y 7 retomas del sitio quirúrgico, que fue en un caso de carcinoma lobulillar y en otro caso con componente intraductal.

No fue necesario reintervenir a ninguna paciente.

En todas las pacientes se realizó ecografía axilar previa a la cirugía. Sin embargo, un 15% de las pacientes tenían axila positiva en el examen diferido. En aquellos casos que se hallaron características adversas imprevistas en la evaluación definitiva por Anatomía Patológica, se agregó radioterapia externa convencional al volumen mamario (y cuando fue indicado también axilar), funcionando la IORT como boost sobre el lecho tumoral. En nuestra casuística, el 82,3% de las pacientes completaron su tratamiento radiante sólo con la radioterapia intraoperatoria, pero en 9 casos (17,6%) fue necesario agregar radioterapia externa del volumen mamario. En las 8 pacientes previamente mencionadas con compromiso de la axila y en 1 paciente por compromiso unifocal (de 1 mm) del margen para CDIS.

Las pacientes que realizaron radioterapia externa debido a factores de riesgo completaron la misma de acuerdo al protocolo START. Se empleó un esquema de radioterapia hipofraccionada del volumen mamario. La dosis final prescrita fue 40,05 Gy con una dosis diaria de 2,67 Gy. En aquellas pacientes donde se prescribió la axila - SCV, la dosis administrada fue de 50 Gy con fraccionamiento 2 Gy/d. La técnica utilizada fue tridimensional conformada. El tiempo de inicio de la radioterapia externa fue a las 3 semanas de la cirugía en aquellas pacientes que no realizaron quimioterapia.

Las pacientes con indicación recibieron quimioterapia (según el protocolo de nuestro hospital), y la radioterapia adyuvante tras la quimioterapia. Posteriormente, todas las pacientes iniciaron hormonoterapia. El 58,5% de las pacientes comenzó con tamoxifeno, el 39,3% con anastrozol y sólo un 1,9% con letrozole.

Hasta el momento, no ha habido ninguna recidiva locorregional ni a distancia, aunque el tiempo de seguimiento es corto para evaluar estos parámetros.

El procedimiento es muy bien tolerado. 10 pacientes (25,6%) tuvieron un seroma en la herida quirúrgica que requirió aspiración para su resolución. El resultado estético es muy bueno.

DISCUSIÓN

La IORT en estadios iniciales del cáncer de mama resulta actualmente una alternativa atractiva en pacientes seleccionadas. Se administra durante la cirugía y permite reducir a una única sesión el periodo de tratamiento radioterápico, evitándose los desplazamientos diarios durante semanas a los centros de referencia.^{10,11,12,13,14} Por otra parte, descarga el trabajo y disminuye las listas de espera para tratamiento radioterápico externo del cáncer de mama, que supone más del 30% de la actividad de los servicios de Oncología Radiante.¹⁵

Los estudios sobre IORT en cáncer de mama con mayor evidencia científica son 2 ensayos clínicos: el estudio TARGIT-A^{5,16}, que utiliza el dispositivo Intrabeam®, y el estudio ELIOT¹⁷, que usa radiación con electrones.

En nuestro hospital, se inició la IORT con el dispositivo Intrabeam® para el cáncer de mama precoz considerándose candidatas a este tratamiento las pacientes que cumplían el protocolo del estudio TARGIT-A. De las 51 pacientes consideradas candidatas para IORT, el tratamiento fue suficiente en 42 pacientes (82,3%), lo cual indica que prácticamente a un gran porcentaje de este tipo de pacientes se les puede aplicar el tratamiento sin problemas.

Las características generales y oncológicas de las pacientes de nuestra serie son muy similares a las del estudio TARGIT-A^{5,16}, aunque existen algunas discrepancias con el estudio ELIOT¹⁷, que presenta más pacientes con factores de mal pronóstico (pacientes jóvenes, porcentaje de Ki 67 elevado, subtipo triple negativo, etc.).

En el estudio TARGIT-A existen 2 cohortes, una en la que se administra la IORT durante el acto quirúrgico y, por lo tanto, sin los resultados definitivos de AP (cohorte pre - AP definitiva), más similar a la nuestra; y otra cohorte a la que se le administra IORT tras el examen definitivo de la anatomía patológica, con reapertura de la herida quirúrgica (cohorte post - AP). En el estudio TARGIT-A en el 15,2% de las pacientes tuvieron que administrar radioterapia externa, pero en la

cohorte pre-AP ese porcentaje fue del 21,6%. En nuestra serie, el 17% de las pacientes recibieron radioterapia externa de la mama, y casi todas ellas debido a afectación de los ganglios centinela.

De este modo, 42 pacientes (82,3%) no requirieron radioterapia externa y se beneficiaron de un procedimiento que supone concluir todo el tratamiento conservador (cirugía y radioterapia) en un solo día.

En cuanto a la necesidad de rescisiones, en el estudio TARGIT-A no hubo diferencias entre el grupo que recibió IORT y el grupo que recibió radioterapia externa (7,1 vs. 9,2%).^{5,16} En nuestra serie, no se realizaron rescisiones, solo hubo una paciente con un compromiso focal (1 mm) del margen por CDIS.

En nuestro centro, no se realiza de forma rutinaria RMN mamaria prequirúrgica a las pacientes candidatas a IORT. Los criterios para la realización de RMN mamaria en pacientes con cáncer de mama son carcinoma intraductal extenso, mamas densas, pre y post quimioterapia neoadyuvante, portadoras de prótesis mamarias y falta de correlación clínico-radiológica tumoral.

La aparición de complicaciones en el grupo que recibió IORT en el estudio TARGIT-A fue de 11,5 frente al 10,6% en el grupo que recibió radioterapia externa de la mama, no existiendo diferencias significativas.¹⁶ En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones fue del 20%. 10 pacientes tuvieron un seroma en la herida quirúrgica que requirió aspiración para su resolución, sólo 2 de ellas con más de 3 aspiraciones. No tuvimos casos de hematoma de herida quirúrgica que requiriera drenaje en quirófano. Hasta el momento, no tuvimos casos de toxicidad aguda grave asociada a la IORT.

La gran mayoría de nuestras pacientes se encontraron satisfechas con el resultado cosmético.

CONCLUSIÓN

La radioterapia intraoperatoria con Intrabeam es una alternativa muy atractiva para pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Permite completar, en un solo tiempo, el tratamiento quirúrgico y radiante del cáncer de mama, evitando los desplazamientos diarios a los centros de radioterapia.

REFERENCIAS

1. Cunchillos, Fernando Domínguez, et al. "Cirugía de la mama". Arán Ediciones, 2017. ◀
2. Fernández-Carrión, María Jezabel, et al. "Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam: experiencia inicial en nuestro centro." *Revista de Senología y Patología Mamaria* 29.4 (2016): 163-169. ◀
3. Harris, Eleanor ER, and William Small Jr. "Intraoperative radiotherapy for breast cancer." *Frontiers in oncology* 7 (2017): 317. ◀
4. Holmes, Dennis R. "Intraoperative Radiotherapy of the Breast for Early Stage Breast Cancer: Ready for Primetime." *The Breast Journal* 21.2 (2015): 181-184. ◀
5. Vaidya, Jayant S., et al. "Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial." *The Lancet* 376.9735 (2010): 91-102. ◀ ◀
6. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-49. ◀
7. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-70. ◀
8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-77. ◀
9. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-73. ◀
10. T.M. Tuttle, S. Jarosek, E.B. Habermann, D. Yee, J. Yuan, B.A. Virnig. Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: A population-based analysis of clinicopathologic factors. *Cancer*, 118 (2012), pp. 2004-2013. ◀
11. A.B. Nattinger, R.T. Kneusel, R.G. Hoffmann, M.A. Gilligan. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.*, 93 (2001), pp. 1344-1346. ◀
12. W.F. Athas, M. Adams-Cameron, W.C. Hunt, A. Amir-Fazli, C.R. Key. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst.*, 92 (2000), pp. 269-271 ◀
13. S. Goyal, S. Chandwani, B.G. Haffty, K. Demissie. Effect of travel distance and time to radiotherapy on likelihood of receiving mastectomy. *Ann Surg Oncol.*, 22 (2015), pp. 1095-1101 ◀
14. R.M. Kirby, A. Basit, N. Manimaran. Patient choice significantly affects mastectomy rates in the treatment of breast cancer. *Int Semin Surg Oncol.*, 5 (2008), pp. 20 ◀
15. E. Esposito, B. Anninga, I. Honey, G. Ross, D. Rainsbury, S. Laws, et al. Is IORT ready for roll-out?. *Ecancermedicalscience.*, 9 (2015), pp. 516 ◀
16. J.S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara, J.S. Tobias, D.J. Joseph, M. Keshtgar, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.*, 383 (2014), pp. 603-613 ◀ ◀
17. U. Veronesi, R. Orecchia, P. Maisonneuve, G. Viale, N. Rotmensz, C. Sangalli, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.*, 14 (2013), pp. 1269-1277 ◀
18. S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.*, 378 (2011), pp. 1707-1716 ◀

DEBATE

Dr. Cassab: Muchas gracias Dr. Corrao, excelente la presentación y las explicaciones de todos los pasos, felicitaciones también por la experiencia de hacerlo aquí en nuestro medio.

Dr. Azar: Primero quiero felicitarte, excelente trabajo y excelente la experiencia piloto en nuestro país con Intrabeam. Como no tenemos acceso en otros lugares a esta técnica, te pregunto si le ves algún beneficio frente a la radioterapia parcial acelerada externa, más allá de que todo lo hacés en el momento quirúrgico, alarga los tiempos quirúrgicos pero se resuelve ahí. La radioterapia parcial acelerada, que también a lo mejor en cinco días que terminaste la radioterapia, poniéndole los clips a la paciente y demás cuenta con los mismos criterios de selección.

Dr. Corrao: Eso podría ser contestado también acá por los radioterapeutas, pero en líneas generales hay un cierto confort mayor para las pacientes que hacen este tipo de tratamiento. Incluso nosotros, no le diría que estamos sorprendidos, pero encontramos cada vez más facilidades para hacer los procedimientos. Es más, empezamos con un quirófano que dijimos, este lo vamos a reservar para IORT, y tenemos un quirófano más chico que es una sala de procedimientos donde se hacen cirugías bastante más chicas y se pudo hacer un IORT sin ningún problema. No sé si el Dr. Alva, que es de mi equipo, quiere agregar algo con relación a la comparación con APBI.

Dr. Alva: Soy médico radioterapeuta de la Unidad de Mastología del Hospital Italiano. Las dos son técnicas de APBI, radiaciones parciales. La evidencia para esto nos la dan las Guías de ESPRO para hacer irradiaciones parciales. Dentro de esto, ambas son iguales de eficientes, en la radioterapia externa son, como dice la Dra. Azar, cinco días, mucho menos que la irradiación de hipofraccionamiento. Se necesita un centro de radioterapia que tenga la tecnología para poder realizar IGRT, porque la SBRT tiene que ser realizada con IGRT de la mano,

siempre. Entonces, en primer lugar esto de la disponibilidad y también de las autorizaciones. Por otra parte la APBI con el sistema Intrabeam, creemos que no hay mejor boost o mejor irradiación parcial que esta, porque también se tiene la visualización directa del lecho, entonces uno puede realizar una irradiación parcial, irradiando mucho menos volumen, mucho menos tejido sano que con radioterapia externa. Es otro de los beneficios que tenemos, que también recalco la importancia, ya que la mayoría lo hacen, que es colocar los clips en los lechos tumorales porque eso también nos sirve para las radioterapias externas.

Dr. Lehrer: Felicitaciones, muy buen trabajo. Tenía entendido que la resonancia era obligatoria para todos los procedimientos que tienen radioterapia parcial y a su vez ayuda mucho a poder determinar los márgenes, entonces la pregunta es ¿Hubo alguna correlación entre las rescisiones que han tenido que hacer y quienes hicieron o no resonancia?

Dr. Corrao: En general nos manejamos con la resonancia con los criterios que tenemos habitualmente para pedirla. El grupo de pacientes que nosotros tratamos, que son mayores de 50 años, tienen una mamografía que se lee muy bien y no le pedimos una resonancia si tenemos una buena lectura de la mamografía en líneas generales, como no lo hacemos cuando vamos a hacer un tratamiento conservador si tenemos una buena imagen ecográfica o mamográfica. Tenemos pocas rescisiones, así que obtenemos un buen correlato entre lo clínico, en caso de que lo toquemos o lo radiológico, ya sea ecográfico o mamográfico. No recurrimos de rutina a la resonancia para valorar los márgenes, si no que la tenemos para casos seleccionados. En relación con la comparación entre cómo nos va con los márgenes en IORT y en la radioterapia convencional es como poco comparable, porque tenemos un estudio muy minucioso intraoperatorio de los márgenes, que hace que la posibilidad de rescisiones sea mucho menor en este grupo, que en el grupo

que hace radioterapia no IORT y que es candidata a radioterapia externa.

Dr. Lehrer: Estas pacientes no van a recibir más que esta radioterapia parcial, por eso es que vos no sabés si van a tener otras lesiones en esa mama y tampoco en la otra mama. Mi pregunta no era comparada con la radioterapia externa si no entre pacientes que hicieron resonancia y las que no hicieron.

Dr. Corrao: Eso no lo tenemos evaluado, porque aparte, tampoco fue como randomizado, la que hizo una resonancia fue una paciente que por las características imagenológicas podía llegar a tener algo oculto en su mamografía, entonces la pedimos. Al no tener eso randomizado no tenemos en claro qué ocurrió con los márgenes de la que hizo resonancia de la que no.

Dr. Billingham: Te felicito por el trabajo, interesantísimo. Es un desafío muy difícil de implementar, sobre todo en instituciones como el Mater Dei, donde estoy yo, por ejemplo, donde no creo que sería factible utilizar el quirófano por 4 horas. El gran problema que tiene la radioterapia es que no se puede reirradiar en una recurrencia. Uno de los grandes beneficios que tiene este sistema Intra-beam es que irradia en forma muy parcial. ¿En una paciente que tiene un nuevo primario o un cáncer de mama en la misma mama en otro sector, se puede reirradiar?

Dr. Alva: En ese caso siempre hay que plantear a la paciente en ateneo multidisciplinario y ver las características de esa biopsia. Si uno piensa que es de vuelta candidata a un nuevo tratamiento conservador o a mastectomía. Si esa paciente se considera para un nuevo tratamiento conservador, tiene que ser evaluada por el radioterapeuta, porque un nuevo tratamiento conservador no solo es cirugía si no cirugía + radioterapia, eso es lo que dice el último congreso de St. Gallen, que también proponían realizar nuevo tratamiento conservador completo. En ese caso se puede valorar y se puede reirradiar.

Dr. Corrao: En relación con los tiempos, la curva de aprendizaje es bastante rápida. Al principio te-

níamos bastante demora en cirugía porque nos informaban margen comprometido o margen dudoso. Incluso ahora tenemos un trabajo que está en marcha en el que se están valorando aquellos cortes que informaron intraoperatorio que había enfermedad y que fue lo que se vio en el diferido. Porque algunas veces somos un poco exagerados y se pueden encontrar cosas que podrían tener una sospecha de ser una enfermedad invasora o de enfermedad in situ y después en el estudio en diferido no. Entonces, al principio, hasta que se van adquiriendo todas estas habilidades se van reduciendo un poco los tiempos, ya sea en las retomas como en los estudios que hacen los anatomopatólogos. Ahora el tiempo que tenemos promedio es de 2 horas. Así que vamos bastante bien.

Dr. Cogorno: Felicitaciones por la presentación. Tanto los pacientes como nosotros, cada vez somos más exigentes en cuanto a los resultados estéticos de estas cirugías. Nosotros usamos muchas veces incisiones no directas, como el abordaje submamario, periareolar o axilar. ¿En estos casos siempre hacen incisiones directas?

Dr. Corrao: Sí, ahora estamos haciendo siempre incisiones sobre el tumor para poder exponer bien el lecho y facilitar la colocación del aplicador de radioterapia.

Dr. Billingham: ¿Eso va en desmedro de los resultados cosméticos?

Dr. Corrao: Los resultados cosméticos que estamos teniendo, salvo la ubicación de la incisión, son muy buenos. Vamos a ver que pasa a largo plazo, porque las pacientes que reclutamos son hasta hace tres meses, entonces vamos a ver qué pasa con eventuales fibrosis posteriores. Pero lo que estamos viendo hasta ahora es un muy buen resultado estético, no hay una dureza mayor de la mama, no hay una afectación de la piel importante, es muy poca la radiodermatitis que estamos viendo, ningún caso fue serio. En general entonces es que el resultado cosmético es bueno.

Dr. Terrier: Te felicito por el trabajo y por la posibilidad hermosa que tienen de disponer de esa tecnología. ¿Ustedes están congelando ganglios centinelas que ya no estaban congelando más?

Dr. Corrao: No, ahora no.

Dr. Terrier: Entendí mal. Entonces son 8 ganglios positivos en el diferido.

Dr. Corrao: El ganglio centinela lo estamos trabajando como siempre, en diferido. La excepción es que, al hacer una semiología intraquirúrgica, si encontramos bastantes ganglios que son sospechosos y que no van a tolerar ACOSOG o AMAROS, eventualmente ese sí lo congelamos para hacer un vaciamiento pero si no, no. Igual es una cosa que le explicamos a la paciente.

Dr. Terrier: Entonces no lo congelan, es diferido. ¿La radioterapia externa en estos casos, es para transformarlo en un Z0011 completo?

Dr. Corrao: Totalmente.

Dr. Terrier: Si a un paciente que tiene un centinela positivo en la congelación por sospecha y le hicieras un vaciamiento ¿Sería candidato a radioterapia solo intraoperatoria o no?

Dr. Corrao: En general no tuvimos ese caso y no está en los protocolos. Así que nos iríamos de protocolo y haríamos una radioterapia externa seguramente. De todos modos, en estos casos que vos me estás mencionando, estaríamos congelando el centinela y decidiendo un vaciamiento axilar, con lo cual ya no estaríamos haciendo la radioterapia intraoperatoria. Abortaríamos el procedimiento y diríamos, este paciente va a ir a radioterapia externa por una axila masivamente comprometida también. No tuvimos esos casos todavía, pero haríamos eso.

Dra. Russo (auditorio virtual): ¿Se requiere alguna preparación especial del quirófano? ¿Hicieron alguna valoración del riesgo de irradiación para el personal?

Dr. Corrao: En general el equipo es lo suficientemente seguro y no requiere una adaptación del quirófa-

no para aislar de radioterapia. No estamos mirando con los dosímetros, porque además estamos afuera del quirófano en el momento que se aplica la radioterapia, solamente está la paciente en el interior, así que no habría riesgo para el personal. Estamos del otro lado del vidrio, se cierra la puerta y miramos desde el exterior. Aparte, tenemos todos los monitores de anestesia, el aparato del Intrabeam, que te va mostrando cuánto tiempo va faltando. Te cronometra y cuando ya está listo volvemos todos, se saca el aparato de rayos y cerramos. La mayoría de los procedimientos son ambulatorios.

Dr. Berman: Te felicito por el trabajo y sobre todo por la presentación. Muy clara y didáctica. Me surgen muchas preguntas pero voy a seleccionar un par. ¿No excluyeron a los pacientes con inmunohistoquímica HER2 positiva, esto tiene que ver con un tamaño tumoral y la mayoría de los tumores de ustedes eran menores o pacientes que iban a ir a neoadyuvancia?

Dr. Corrao: En general no se incluyen pacientes HER2/neu positivas. Creo que tuvimos una paciente que era un tumor muy chico, una muestra fragmentada donde no se pudo valorar bien la inmunohistoquímica.

Berman: ¿Ninguno de estos pacientes hizo neoadyuvancia?

Dr. Corrao: No. Son para tratamiento primario.

Dr. Berman: La segunda pregunta tiene que ver con un tema técnico, vos dijiste que dependiendo del tipo de lecho secuelear es la esfera que van a utilizar. ¿Hay algo objetivo, un protocolo que diga, en este lecho hay que utilizar esta esfera o es una subjetividad intraoperatoria del cirujano?

Dr. Corrao: Nosotros tenemos todas las esferas disponibles para el tipo de tumor que pensamos operar. Una vez que se hace la resección, esa esfera, que nos parece la más adecuada, eventualmente se cambiará por otra más adecuada aún y se hace la jareta para ver que esté bien pegado el lecho quirúrgico al aplicador de radioterapia.

Dr. Berman: La última pregunta ¿Tuvieron una tasa de rescisión por margen positivo postoperatorio?

Dr. Corrao: Salvo esa que comentamos, no.

Dr. Berman: Pero en los trabajos que sí tienen, el patólogo manifiesta alguna dificultad para evaluar, porque este es un lecho que ya fue irradiado, a diferencia de los pacientes que van a ir a radioterapia externa que en general antes de hacerla tienen la rescisión.

Dr. Corrao: No tengo ese dato como de mayor dificultad por haber recibido la radioterapia.

Dr. Cassab: Esto me gustaría preguntárselo al patólogo si estaría acá.

Dr. Corrao: Quiero decirles que les agradezco las felicitaciones, pero este trabajo es de todo el grupo de la Unidad de Mastología y a mí me tocó presentarlo, así que el mérito tiene que ser compartido. No sé si tenemos un patólogo presente.

Dr. Cassab: ¿Cuán amigable es para el patólogo, por el estudio de los márgenes y por tener que extender el tiempo?

Dr. Corrao: Sabemos que el tiempo se extiende. Llevamos poco tiempo de experiencia y bastantes casos. Vemos que cada vez son más expeditivos. Siempre aparece algún colgajo y decimos ¿Esto será una hiplasia? lo quiero consultar y lo vemos o eventualmente ante la duda se hace una ampliación. Pero estamos viendo que a lo largo del tiempo son mucho más expeditivos y los tiempos de ejecución se están acortando mucho.

Dr. Cassab: ¿Alguna dificultad con la anestesia, con respecto al tiempo que se prolonga la intervención?

Dr. Corrao: Desde el punto de vista anestésico no hay y la mayoría de las pacientes fueron ambulatorias. En general las operamos temprano y a la tarde ya están en la casa.

Dr. Cassab: Por último ¿Creés que este tratamiento vino para quedarse en tu institución y va a ser reemplazado por el otro? Me refiero al costo-beneficio.

Dr. Corrao: Creo que se queda, porque es muy conveniente, pero tienen que ser casos seleccionados. De ningún modo vamos a decir “se acabó la radioterapia externa”. Eso es como decir demasiado.

Dr. Rossi: Te felicito también por tu presentación. Complementando el comentario del Dr. Terrier, ¿La axila, la evalúan solo clínicamente o también con ecografía, con eventual punción de un ganglio sospechoso, pensando en la radioterapia externa después o no?

Dr. Corrao: En general tenemos esos pruritos con las axilas clínicamente negativas cuando viene la ecografía, porque también surge lo siguiente, fuera del IORT, pero hay veces que tenemos un ganglio que es dudoso, lo punzamos y da positivo ¿Eso excluiría un ACOSOG? a veces no. Entonces uno dice ¿En qué me estoy metiendo? Sabemos que si tiene algún ganglio dudoso en caso de que sea candidata a IORT lo punzaríamos porque si es positivo ya iría a radioterapia externa. Más que nada nos manejamos con los criterios habituales salvo que el ganglio sea francamente patológico en la ecografía.

Dr. Cassab: Muchas gracias a todos, damos por concluida la sesión.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento a medida en paciente con recurrencia tardía locorregional

Hospital Alemán

Unidad de Mastología

Agustín Boixart¹, Luciano Cermignani², Tomás Ramilo³, Gonzalo Gomez Abuin⁴, Alfredo Camargo⁵, Federico Luis Bianchi⁶, Carlos Bas⁷, Roberto Eduardo Castaño⁸.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por recurrencia tardía del cáncer de mama (CM) a la enfermedad que aparece nuevamente después de más de 5, 10 o incluso más de 20 años. En mujeres con tumores con receptor de estrógeno (RE) positivo y HER2 negativo, al menos la mitad de las recurrencias ocurren luego de 5 años después del diagnóstico primario.¹

Las recurrencias posteriores a mastectomía pueden comprometer la pared torácica, la piel o los ganglios linfáticos regionales. Las recurrencias invasivas pueden ser localizadas o difusas e involucrar la piel, los tejidos subcutáneos, la musculatura torácica o el tejido blando extraganglionar.

Las recurrencias en los ganglios mamarios interno e infraclavicular son poco frecuentes, alrededor del 1,5%, mas allá de que estos ganglios son el segundo sitio de drenaje linfático en el CM.²

Los tratamientos extendidos y más efectivos contra el CM han aumentado la prevalencia de sobrevivientes a largo plazo y con ello un retraso en el tiempo de recaída, mucho más marcado en los tumores de tipo luminal.

En este reporte de caso nos abocamos a este tipo de pacientes, cómo es su diagnóstico y cuáles fueron sus tratamientos.

1 Fellow Ginecología Oncológica y Mastología, Htal. Alemán.

2 Médico Oncólogo, Servicio Oncología Htal. Alemán.

3 Médico Ginecooncólogo y Mastólogo, Servicio Ginecología Htal. Alemán.

4 Médico Oncólogo, Servicio Oncología Htal. Alemán.

5 Jefe Servicio Mastología, Htal. Alemán.

6 Jefe Servicio Ginecología, Htal. Alemán.

7 Jefe Servicio Oncología, Htal. Alemán.

8 Jefe Departamento Quirúrgico, Htal. Alemán.

Objetivo

Reportar mediante un caso clínico el manejo individualizado de una paciente con antecedente de CM y recurrencia tardía locorregional.

Palabras Clave

Cáncer de mama. Recurrencia tardía locorregional. Tratamiento a medida.

CASO CLÍNICO

Concurre a consultorio en agosto 2021 paciente de 68 años, quien refiere dolor costal derecho leve y progresivo durante los últimos 4 meses. Último control mamario en 2019 normal.

Presenta como antecedentes carcinoma invasor tipo NOS de mama derecha en 2003, por el cual se realizó mastectomía derecha + linfadenectomía axilar. Constatándose en resultado de anatomía patológica un tamaño tumoral de 4,5 cm y 3/17 ganglios positivos. RE: 30% RP: 40% Her2neu: Negativo (pT2 pN1 M0).

Sin evidencia de enfermedad a distancia en estudios de extensión.

Realizó 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con Doxorrubicina + Ciclofosfamida. Luego Tamoxifeno durante 3 años y continuando con Anastrozol durante 5 años más. Al momento de la consulta llevaba 18 años y 3 meses de período libre de enfermedad.

Examen físico: Se palpa lesión de tejidos blandos de aproximadamente 5 cm en lecho de mastectomía.

Se solicita estudios por imagen:

- *TAC Agosto 2021:* Se identifica lesión de partes blandas de 52 mm en la parrilla costal a nivel paraesternal derecho (entre la 3ª y 4ª costilla) que se dispone de forma retro costal, sin compromiso óseo visible, proyectándose a nivel retropectoral.

- *RMN Agosto 2021:* Se destaca imagen expansiva infiltrativa en proyección paraesternal derecha involucrando el sector anterior del arco costal 3º y 4º con compromiso pectoral, siendo irregular la pleura parietal subyacente.

- *PET-TC Agosto 2021*: Huella quirúrgicas axilo-mamarias derechas acorde al antecedente, observándose a nivel de la lodge, comprometiéndose la parte torácica anterior, la presencia de tejido con densidad de partes blandas hipermetabólico (SUVmax: 12.1), de límites imprecisos, no obstante mide aproximadamente 45 mm de diámetro en su eje transversal. Además, se reconoce pequeña adenopatía hipercaptante (SUVmax: 3.1) localizada en la cadena mamaria interna derecha, la cual mide aproximadamente 5 x 6 mm de diámetro.

Se solicita biopsia de dicha lesión que informa infiltración por carcinoma vinculable a su antecedente oncológico mamario; R.E: 90%, R.P: 20% y Her2 negativo.

Se evalúa caso en ateneo multidisciplinario, se interpreta como recurrencia tardía, se plantea la siguiente conducta:

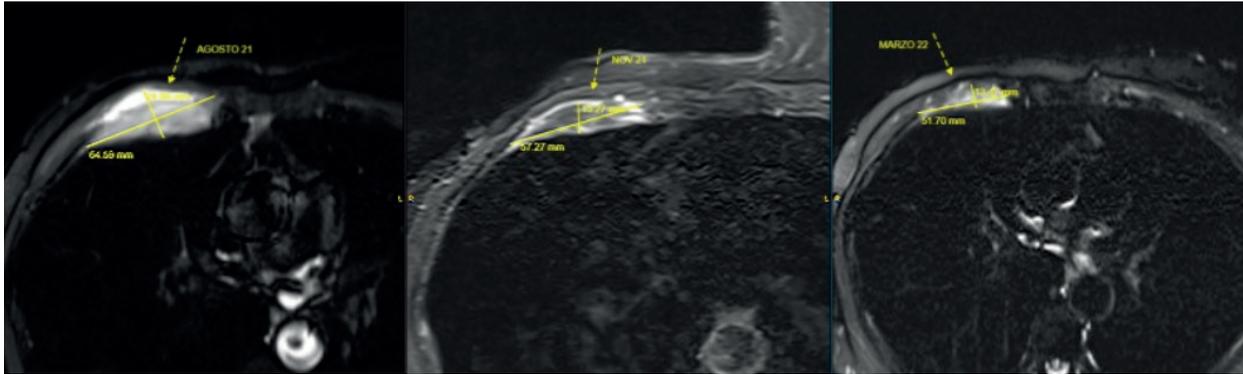
- Iniciar tratamiento sistémico con Ribociclib + Letrozol.
- Eventual resección/radioterapia de lesión según respuesta.

En septiembre 2021 inicia Ribociclib + Letrozol, refiriendo mejoría del dolor posterior al primer ciclo y constatándose al examen físico una franca disminución de la lesión con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Posterior al séptimo ciclo de Ribociclib + Letrozol se solicita nueva valoración imagenológica.

- *PET TC Marzo 2022*: Franca reducción de tamaño y actividad metabólica a nivel de la lesión sólida hipercaptante bajo control, localizada a nivel de la pared torácica anterior derecha, la cual muestra mínima avidéz difusa por FDG con un SUVmax de 1.3, sin objetivarse foco hipercaptante dominante. Ya no se advierte la adenopatía hipercaptante descrita en el estudio previo, que se localizaba en la cadena mamaria interna derecha.

- *RNM Marzo 2022*: Se efectuó examen comparativo con RM previa de tórax del 16/08/21 y RM previa de mama del 25/11/21, observándose disminución en el tamaño de la lesión infiltrativa en región paraesternal derecha, en el espacio intercostal entre el 3° y 4° arco costal anterior. Actualmente no se observan signos infiltrativos del músculo pectoral, y presenta escaso realce periférico. Dicha lesión medía aproximadamente 65 x 23 mm en agosto del 2021, y 57 x 15 mm en noviembre del 2021. Actualmente mide 51 x 13 mm. No se advierten adenomegalias. No hay evidencias de efusión pleural o pericárdica.



Se considera respuesta parcial al tratamiento instaurado. Se plantea pasos a seguir en nuevo ateneo multidisciplinario, se decide conducta quirúrgica y posterior radioterapia.

- En mayo 2022 se realiza resección de tumor en pared torácica, durante acto quirúrgico se constata tumor entre 3° y 4° costilla a nivel de cadena ganglionar mamaria interna. Se realiza resección de 3° y 4° costilla. Se realiza congelación de tejido blando que informa negativo para células atípicas.

Anatomía patológica:

- Región costal (Hueso 3° y 4°), resección: Infiltración por carcinoma vinculable a su antecedente oncológico mamario conocido. Plano óseo sin alteraciones neoplásicas. RE:90%, RP: Negativo, Her2neu: Negativo.
- Tejidos blandos; biopsia: Tejido fibroconectivo libre de compromiso neoplásico.

Durante el mes de julio 2022 realiza 3DCRT Pared torácica derecha 5000 cGy (DD 200 cGy).

Al finalizar el tratamiento se reinicia Ribociclib + Letrozol.

DISCUSIÓN

Después del tratamiento del CM, alrededor del 20% de ellos recurren. La posibilidad de que un tumor con RE Positivos recurra entre 5 y 20 años después del diagnóstico oscila entre el 10% y más del 41%.⁴

Mientras que entre el 6 y el 10% de los tumores de mama se diagnostican cuando la enfermedad ya es metastásica (estadio IV), entre el 90 y el 94% de los CM metastásicos representan una recurrencia

locorregional o a distancia de un CM anterior en etapa temprana. Las tasas de sobrevida global (SG) a cinco años de los pacientes en estadio IV son aproximadamente de 20-25%, con una mediana de SG de aproximadamente tres años.⁵

En un estudio Danés publicado recientemente, en el cual se incluyeron más de 36.000 pacientes con diagnóstico de CM que llevaban por lo menos 10 años de sobrevida libre de enfermedad y realizaron un seguimiento durante por lo menos 10 años más. Llegaron a la conclusión de que el tamaño tumoral inicial mayor de 20 mm, ganglios linfáticos positivos y RE Positivos se asociaron con una mayor riesgo de recurrencia tardía. Concluyeron que los pacientes con recurrencia tardía tenían un pronóstico más favorable que los pacientes con recurrencia temprana. La localización de la enfermedad recurrente fue el principal factor pronóstico de muerte por cáncer de mama.³ Pero la biología del tumor parece tener el mayor efecto, y la investigación está buscando activamente formas de observar la expresión génica y el número de copias para predecir riesgo.

Ante la detección de una recaída a nivel de la cadena mamaria interna es fundamental solicitar estudios de extensión ya que alrededor del 65% van acompañados de metástasis en otros sitios.²

En cuanto al tratamiento inicial instaurado por tratarse de un tumor de tipo luminal con recaída locorregional no resecable de inicio se decidió por un inhibidor de CDK 4/6 + inhibidor de aromatasa. Basándonos en el estudio Monaleesa-2, el cual mostró un aumento de la sobrevida global estadísticamente significativo, se indicó Ribociclib + Letrozol.

La estrategia de rescate locorregional en pacientes con mastectomía + linfadenectomía se guía por la extensión de la recurrencia y la radioterapia previa. En general, el objetivo es intentar la extirpación de toda la enfermedad macroscópica, entendiendo que los márgenes microscópicamente negativos no son aplicables posteriormente en la pared torácica o para la resección de recurrencias ganglionares. La radioterapia posoperatoria debe administrarse en todos los sitios locorregionales no irradiados anteriormente, y se debe considerar la posibilidad de volver a irradiar los sitios irradiados caso por caso.

La práctica actual favorece la terapia sistémica neoadyuvante seguida de consolidación con radiación en el punto de máxima respuesta. Estos enfoques han limitado el papel de la intervención quirúrgica, pero la resección se puede considerar caso por caso.

CONCLUSIÓN

Tanto el manejo multidisciplinario como el desarrollo de nuevas terapéuticas farmacológicas para el CM localmente avanzado nos permiten abordar el mismo de forma individualizada. Primero seleccionando a la paciente y luego proponiendo un orden de tratamientos, incluso ir modificando los mismos acorde a respuesta. Tener más herramientas de tratamiento nos obliga a conocer en profundidad sus efectos y beneficios, en quiénes son aptas, en quiénes no y cómo asociarlas.

El CM podría reaparecer varios años posteriores al diagnóstico y tratamiento inicial. Esto remarca la importancia del seguimiento continuo de estas pacientes a lo largo de su vida.

REFERENCIAS

1. Dowling RJO, Kalinsky K, Hayes DF, et al. Toronto workshop on late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: part 1: late recurrence: current understanding, clinical considerations. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(4): pkz050. doi:10.1093/jncics/pkz050. ◀
2. Chen, L., Gu, Y., Leaw, S. et al. Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer. *BMC Cancer* 10, 479 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-479>. ◀ ◀
3. Rikke Nørgaard Pedersen, MD, Buket Öztürk Esen, MSc, Lene Mellekjær, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 114, Issue 3, March 2022, Pages 391–399, <https://doi.org/10.1093/jnci/djab202>. ◀
4. Vincent M. Asiago, Leiddy Z. Alvarado, G.A. Narasimhamurthy Shanaiah, Nagana Gowda, Kwadwo Owusu-Sarfo, Robert A. Ballas, et al. Early Detection of Recurrent Breast Cancer Using Metabolite Profiling, 70, *American Association for Cancer Research* (2020), pp. 8309-8317. ◀
5. F. Cardoso, D. Spence, S. Mertz, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015) *Breast*, 39 (2018), pp. 131-138. ◀

DEBATE

Dr. Berman: Te felicito por la presentación del caso. Tengo dos preguntas concretas. La primera: ¿Tuvieron que hacer alguna reconstrucción de pared torácica, si es así, cómo la hicieron? y la segunda pregunta tiene que ver con la revisión bibliográfica que seguramente tuviste que hacer para la presentación de este caso ¿Encontraste algún dato que pueda diferenciar lo que es una recaída tardía de un segundo primario y si eso tiene un impacto en la evolución de una u otra situación?

Dr. Boixart: Perdón, sé que no se podían utilizar fotos, pero a raíz de lo que preguntó el doctor, solamente para mostrar lo que decía, esas son las fotos de la cirugía, la primera es la imagen en la cual se localizaba la tercera y la cuarta vértebra, se resecó. Eso se hizo en la cirugía junto con cirugía torácica, lo que se colocó fue una malla y después se cerró. La resección fue bastante pequeña, no requirió mayor complejidad. En cuanto a la segunda pregunta, hicimos una revisión bibliográfica. La mayoría son estudios retrospectivos sesgados por la selección de pacientes, obviamente, y así suponemos que tiene que ser, que cada paciente tiene que estar seleccionada adecuadamente para realizar estos tratamientos. Está muy comprobado que la quimioterapia del tratamiento sistémico neoadyuvante, por así decirlo, hoy en día, más la radioterapia en pacientes que no fueron irradiadas, funciona muy bien. En cuanto a la sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico, hay algunas series de reporte de caso en las cuales hacen tratamiento sistémico durante por lo menos 4 a 8 meses, después hacen la cirugía más la radioterapia y muestran un beneficio similar y en algunos casos mayor. Pero no son estudios claramente prospectivos ni bien realizados como para decir que se puedan comparar o que sean estadísticamente significativos. Me habías preguntado algo más en cuanto a si el tumor era primario o era una recaída. Está bien, eso hablan mucho en los casos por el tiempo transcurrido, pero dada la estirpe tumoral y la localización,

en ese momento no realizó radioterapia, era un N1 con tres ganglios positivos, el tumor medía 4,5 cm, podría haber realizado radioterapia como no. Sumando todas esas características se tomó como una metástasis, como una recaída locorregional.

Dr. Cassab: ¿Por qué no se consideró de entrada la neoadyuvancia?

Dr. Boixart: En esta paciente se realizó una especie de neoadyuvancia, hizo MONALEESA-2. En realidad lo que hizo fue ribociclib + letrozol.

Dr. Cassab: ¿No hizo la mastectomía y después la quimioterapia?

Dr. Boixart: La paciente ya estaba mastectomizada con linfadenectomía, eso fue en el 2003, pasaron 18 años y 3 meses y tuvo esa recaída a nivel ganglionar y ahí hizo ribociclib + letrozol.

Dr. Cassab: Lo que yo pregunté es ¿Por qué en el 2003 no se empezó con neoadyuvancia?

Dr. Boixart: No la tratamos nosotros en ese momento.

Dr. Cassab: De inicio era un tumor localmente avanzado, tenía tres ganglios positivos...

Dr. Boixart: Era luminal A igualmente. Supongo que habrá sido por eso y porque era el 2003. Fue en otro lugar, no en nuestra Institución.

Dr. Cassab: La elección del tratamiento posterior. ¿Cómo fue la decisión de los oncólogos de entrar en el MONALEESA-2 o entrar en el PALOMA-2, por qué ribociclib y por qué no otro agente quimioterápico?

Dr. Boixart: Al momento que se discutió la paciente en el ateneo, los tres trabajos venían mostrando ciertos beneficios, pero el único que venía mostrando una tendencia a sobrevida global estadísticamente significativa era el que utilizaba ribociclib.

Dr. Cassab: ¿Tuvieron efectos colaterales durante el tratamiento, hubo que suspenderlo por neutropenias?

Dr. Boixart: Hubo una leve neutropenia. En una sola de las aplicaciones se requirió una disminución de la dosis de la medicación, pero fue bien tolerada.

CASOS CLÍNICOS

Metástasis axilares contralaterales en cáncer de mama: ¿Enfermedad sistémica, carcinoma oculto o progresión locorregional?

Unidad de Mastología Hospital J.A. Fernández

C. Álvarez¹, S. Barchuk²,
B. Bustos³, A. Dupont⁴,
S. Gamarra⁵, M. Nasello⁶,
A. Núñez de Pierro⁷, M. Pereyra⁴,
P. Rodríguez², M. Yoshida²,
D. Fusari⁸.

RESUMEN

Introducción

Las metástasis de los ganglios axilares contralaterales (MAC) en cáncer de mama (CM), son consideradas metástasis a distancia, aunque estudios retrospectivos muestran mejor pronóstico comparado con la enfermedad sistémica.

Objetivo

Reportar la estrategia terapéutica de una paciente con CM y MAC metacrónicas.

Caso clínico

Paciente de 73 años diagnosticada en 2019 con CM izquierda locorregionalmente avanzado, luminal B like. Realizó neoadyuvancia, con enfermedad clínica estable. Se efectuó cirugía radical, obteniendo respuesta patológica parcial (ypT4bypN2). Cumple radioterapia e inicia hormonoterapia adyuvante. En 2021, presenta una metástasis axilar contralateral aislada. Realizó cirugía axilar, radioterapia y hormonoterapia adyuvante.

- 1 Médica Ginecóloga, Residente de Mastología, Sección Mastología, Htal. J.A. Fernández
- 2 Médico Ginecólogo y Mastólogo, Sección Mastología, Htal. J.A. Fernández
- 3 Médico Oncólogo, Servicio Oncología, Htal. J.A. Fernández
- 4 Médico Patólogo, División Anatomía Patológica, Htal. J.A. Fernández
- 5 Médica Radióloga, Servicio Diagnóstico por Imágenes, Htal. J.A. Fernández
- 6 Médica Ginecóloga y Mastóloga, Jefa de Residentes Sección Mastología, Htal. J.A. Fernández.
- 7 Médico Ginecólogo y Mastólogo, Consultor Ad Honorem Unidad de Mastología, Htal. J.A. Fernández
- 8 Jefe de Sección Mastología, Htal. J.A. Fernández.

Correo electrónico: catheah90@hotmail.com

Discusión

La biología de las MAC es controvertida, pudiendo originarse por drenaje linfático aberrante o por diseminación sistémica. Según AJCC, se consideran metástasis a distancia aunque por su comportamiento clínico podrían abordarse terapéuticamente como enfermedad loco-regional.

Conclusiones

El pronóstico de las MAC parece ser más favorable que el de la enfermedad sistémica, por lo que el tratamiento con intención curativa estaría ampliamente justificado.

Palabras Clave

Metástasis axilares contralaterales, cáncer de mama, enfermedad loco-regional, drenaje linfático.

ABSTRACT

Introduction

Contralateral axillary lymph node metastases (MAC) in breast cancer (BC) are considered distant metastases, although retrospective studies show a better prognosis compared to systemic disease.

Objetivo

To report the therapeutic strategy of a patient with BC and metachronous MAC.

Clinical case

73-year-old patient diagnosed in 2019 with locoregionally advanced left BC, luminal B like. She underwent neoadjuvant therapy, with stable clinical disease. A radical surgery was performed, obtaining a partial pathological response (ypT4bypN2).

She completed radiotherapy and started adjuvant hormone therapy. In 2021, She presented an isolated contralateral axillary metastasis and performed axillary surgery, radiotherapy and adjuvant hormonal therapy.

Discussion

The biology of MAC is controversial, and may be caused by aberrant lymphatic drainage or systemic dissemination. According to the AJCC, it is considered distant metastasis, although due to its clinical behavior it could be treated therapeutically as locoregional disease.

Conclusions

The prognosis of MAC seems to be more favorable than a systemic disease, so treatment with curative intent would be highly justified.

Key words

contralateral axillary metastases, breast cancer, locoregional disease, lymphatic drainage

INTRODUCCIÓN

Las metástasis de los ganglios axilares contralaterales (MAC) en cáncer de mama (CM), son una condición poco frecuente, con una incidencia entre 1,9 y 6%.¹ Pueden presentarse en forma sincrónica o metacrónica, con o sin una recurrencia local del CM contralateral¹ y ser expresión de diferentes situaciones clínicas:

1. Diseminación sistémica de un CM primario.
2. Extensión locoregional de un CM contralateral.
3. Metástasis de carcinoma oculto primario ipsilateral.
4. Metástasis de tumores extramamarios

Según la 8va edición TNM American Joint Committee on Cancer, las MAC se consideran metástasis a distancia, aunque en algunas series el pronóstico parecería ser mejor que el de pacientes con enfermedad sistémica. Sin embargo, la estrategia terapéutica óptima no está bien definida y su abordaje debe ser individualizado.²

OBJETIVO

Reportar con un caso clínico la estrategia terapéutica individualizada de una paciente con antecedente de CM y metástasis axilares contralaterales metacrónicas.

CASO CLÍNICO

En diciembre de 2019 concurre a la Unidad de Mastología una paciente de 73 años por autocontrol sospechoso en mama izquierda.

Al examen físico presenta nódulo de 78 x 70 mm en cuadrante ínfero interno de mama izquierda y axilas libres de adenopatías. Adjunta mamografía y ecografía mamaria que informan nódulo irregular y espiculado de 29 x 32 mm. La ecografía axilar evidencia dos ganglios axilares homolaterales con pérdida de relación córticohiliar de 6 mm. El estudio histológico de las lesiones sospechosas reporta: carcinoma invasor NST GH3GN3GM2, RE=95% RP=50% HER2/neu=1+ Ki67=40% y ganglios negativos para atipia. La RNM señala en la misma topografía, 2 nódulos espiculados de 46 x 26 y 20 x 12 mm, con realce heterogéneo y retracción de aréola y pezón. En cuadrante superior externo, realce no masa de 12 mm y en axila izquierda un ganglio de 9 mm con pérdida de la relación corticohiliar. La mama derecha no muestra realces patológicos. Los estudios de extensión sistémica no evidencian hallazgos sugestivos de secundarismo.

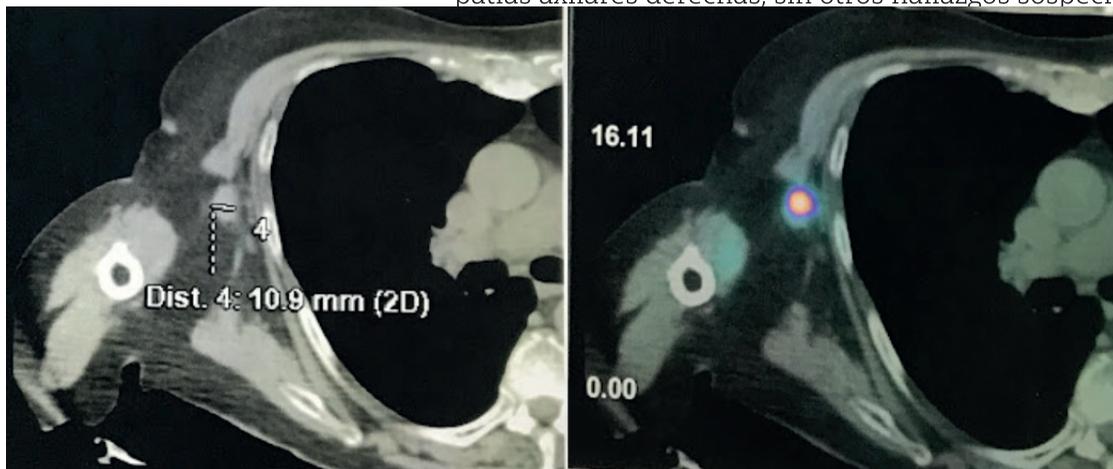
Se decide en reunión multidisciplinaria neoadyuvancia con esquema basado en antraciclina y taxanos (22/4/20 al 9/10/20). Según criterios RECIST, se evidencia enfermedad estable con reducción del 25% del tamaño tumoral clínico. Se realiza operación de Madden izquierda (19/11/2020), con resultado anatomopatológico: carcinoma invasor NST, GH3GN3GM2, ypT=6.5 cm, compromiso tumoral de piel del pezón, presencia de invasión linfovascular, márgenes libres. Axila 9/19 (macrometástasis) con compromiso periganglionar. RE=97% RP=30% HER2/neu=1+ Ki67=20%.

Realiza radioterapia 3D del lecho de mastectomía 5000 cGY y fosa supra-infraclavicular 4600 cGY (25/1/21 a 5/3/21). Inicia anastrozol adyuvante en enero de 2021.

Durante el seguimiento, en octubre de 2021, se evidencia una ade-

nopatía axilar palpable contralateral dura y móvil de 2 cm, que se traduce en la ecografía como ganglio de ecoestructura alterada de 19 x 14 mm. Se realiza punción histológica, que informa: infiltración por carcinoma de probable origen mamario, RE=85% RP=0% HER2/neu=1+ Ki67=25%. La mamografía no muestra hallazgos destacables y la RNM mamaria informa ganglios axilares derechos de estructura alterada, de 18 y 17 mm, sin realces patológicos en mamas y axila izquierda. El PET/CT evidencia incremento de captación en adenopatías axilares derechas, sin otros hallazgos sospechosos (figura 1).

Figura 1. PET/CT. Adenopatías axilares de-rechas hipermetabólicas.



En reunión multidisciplinaria se decide abordaje quirúrgico regional. Durante la intervención se constata formación interpectoral derecha de 2 cm, por lo que se procede a realizar vaciamiento axilar clásico con exéresis de nódulo interpectoral. La anatomía patológica diferida informa: metástasis de carcinoma en 1/17 ganglios sin extensión extracapsular. Nódulo interpectoral: macrometástasis ganglionar, RE=95% RP=2% HER2/neu=1+ Ki67=40%.

Se decide adyuvancia con exemestano y radioterapia del volumen mamario y áreas ganglionares derechos.

DISCUSIÓN

Las metástasis en ganglios axilares contralaterales (MAC) en cáncer de mama son una condición poco frecuente y el origen de las células que producen tal evento, es controvertido.

El drenaje linfático de la mama se dirige principalmente a la axila ipsilateral, aunque en el 20-57% de los casos puede presentarse un drenaje aberrante. Los tumores voluminosos, el extenso compromiso axilar ipsilateral, el antecedente de cirugía axilar e irradiación previas, son factores asociados a la interrupción del flujo ipsilateral, que resulta en la redirección del mismo a otras cadenas ganglionares como la mamaria interna y axilar contralaterales.¹⁻³

El American Joint Committee on Cancer clasifica a las MAC como metástasis a distancia, originadas por células tumorales circulantes. Sin embargo, evidencia retrospectiva sugiere que las MAC podrían tener un comportamiento diferente a la enfermedad diseminada y clasificarse más apropiadamente como enfermedad N3.^{4,5}

Nash y col.⁴ estudiaron la supervivencia global de 94.487 pacientes del National Cancer Data Base, correspondientes a tres grupos: pacientes con MAC (n=122), cáncer de mama locorregionalmente avanzado (CMLA) (n=12.325) y enfermedad sistémica (n=82.040). Todas las pacientes con MAC y CMLA fueron tratadas con intención curativa. La supervivencia global (SG) a 5 años fue similar en pacientes con MAC y CMLA, y significativamente mejor cuando se la compara con aquéllas con enfermedad sistémica.

Magnoni y col.¹ estudiaron 47 pacientes con MAC metacrónicas. Todas recibieron cirugía, terapia sistémica y radioterapia. La SG estimada fue del 72% y 61% a 5 y 8 años, respectivamente.

Zhang y col.² evaluaron retrospectivamente la supervivencia de 60 pacientes con MAC (34 aisladas y 26 con otras metástasis simultáneas) y las parearon con un grupo de mujeres con enfermedad N3M0. La supervivencia a 5 años en pacientes con MAC aisladas fue de 67.4%, significativamente mejor de aquellas con mayor enfermedad sistémica ($p=0.022$) y similar a la de pacientes con enfermedad N3M0 ($p=0.537$). En el grupo con CAM aisladas, la cirugía axilar mejoró significativamente la supervivencia global comparadas con las no operadas (media 237 vs 111 meses, $p=0.011$). La radioterapia axilar también mejoró la SG, pero sin diferencias estadísticamente significativas (media 147 vs 133 meses, $p=0.426$). Los autores sugieren que las MAC aisladas deberían ser consideradas como una progresión locorregional, recomendando un abordaje terapéutico curativo en lugar de paliativo.

CONCLUSIÓN

En la actualidad las MAC son consideradas metástasis a distancia, aunque evidencia retrospectiva muestra que su pronóstico es comparable al de la enfermedad locorregionalmente avanzada. El estudio exhaustivo para descartar compromiso de otros órganos es fundamental a la hora de decidir el abordaje terapéutico. Cuando se constata el diagnóstico de MAC en ausencia de mayor enfermedad sistémica, el abordaje con intención curativa en lugar de paliativa, parece mejorar el pronóstico y estaría ampliamente justificado.

REFERENCIAS

1. Magnoni F, Colleoni M, Mattar D, Corso G, Bagnardi V, Frassoni S, Santomauro G, Jereczek-Fossa BA, Veronesi P, Galimberti V, Sacchini V, Intra M. Contralateral Axillary Lymph Node Metastases from Breast Carcinoma: Is it Time to Review TNM Cancer Staging? *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(11):4488-4499. ◀ ◀
2. Zhang L, Wang XZ, Li C, Yu Q, Liu Z, Yu ZY. Contralateral Axillary Lymph Node Metastasis of Breast Cancer: Retrospective Analysis and Literature Review. *Front Oncol*. 2022 Apr14;12:869397. ◀ ◀
3. Chkheidze R, Sanders MAG, Haley B, Leitch AM, Sahoo S. Isolated Contralateral Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer Represents a Locally Advanced Disease Not Distant Metastases. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug;18(4):298-304. ◀
4. Nash AL, Thomas SM, Plichta JK, Fayanju OM, Hwang ES, Greenup RA, Rosenberger LH. Contralateral Axillary Nodal Metastases: Stage IV Disease or a Manifestation of Progressive Locally Advanced Breast Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(10):5544-5552. ◀
5. Coopey SB. Supraclavicular and Contralateral Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct;29(10):6100-6105. ◀

DEBATE

Dr. Cassab: A mí no me quedó claro si a esta paciente le hicieron tratamiento sistémico después.

Dra. Alvarez: Posterior al segundo tratamiento quirúrgico, no. La paciente comenzó con adyuvancia con exemestano y también se evaluó la radioterapia axilar posterior, pero tratamiento sistémico no.

Dr. Cassab: ¿El tratamiento sistémico no lo implementaron porque tenía un solo ganglio comprometido?, es decir, ¿si habían más ganglios se podía considerar otra segunda línea de quimioterapia?

Dra. Alvarez: Sí, igualmente está el Dr. Bustos también presente, que es nuestro oncólogo, así que puede hacer su comentario.

Dr. Bustos: Buenas noches a todos, este tema fue discutido en la decisión posterior. Es muy complejo de abordarla a esa paciente como una enfermedad sistémica, si bien técnicamente lo es, a la hora de instaurar un tratamiento de primera línea, probablemente con algún inhibidor de ciclina y hormonoterapia. Técnicamente, uno debería tener enfermedad medible como para ir valorando la eficacia terapéutica. Como no la teníamos y dado el relativo mejor pronóstico que presentaba este subtipo de pacientes, optamos por hacer una segunda adyuvancia, si se quiere. Por eso rotamos el inhibidor de aromatasa y no intensificamos un tratamiento con inhibidor de ciclina, por ejemplo, porque también no íbamos a tener algo para objetivar la eficacia del tratamiento, ni tampoco un tiempo estimado del mismo.

Dr. Cassab: Parecería como que uno se queda corto si hace un tratamiento hormonal nada más, porque estos serían predictores de enfermedad sistémica. Si bien es una metástasis contralateral una enfermedad sistémica, estaría el miedo a que pueda llegar a ser algo a nivel visceral, principalmente, lo que agravaría su pronóstico.

Por eso yo preguntaba si no era necesario hacer algo más. Pero vos decís que al no tener algo medible uno no puede instalar un tratamiento.

Dr. Bustos: La respuesta no está, esto es un caso a caso. También hay que poner en la balanza la toxicidad que le íbamos a aportar con un tratamiento combinado y en el post, las estrategias terapéuticas en caso de recaída de esa paciente. Porque uno se plantea, empezar con un inhibidor de ciclina y rota el inhibidor de aromatasa, pero técnicamente como ella progresa intratratamiento intrainhibidor de aromatasa, uno tendría que ir a otro “partner” hormonal como fulvestrant. Sería entonces asociar fulvestrant con inhibidor de ciclina y ante una eventual progresión, uno queda sin agentes hormonales para tratar. Entonces ya tendría que ir probablemente a un tratamiento de una línea de quimioterapia, lo cual, pensando un poco en el pronóstico y en las posibilidades terapéuticas a futuro es que también consideramos esa opción terapéutica de ir con un inhibidor de aromatasa monodroga.

Dr. Cassab: Sí, esa era otra pregunta que tenía, por qué habían elegido otro inhibidor de aromatasa y no habían cambiado. Muchísimas gracias doctores, felicitaciones por la presentación.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

- **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

- **Monografías.**

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

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

- **Cartas de lectores.**

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

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

GENERALIDADES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Resumen

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

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

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

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

Introducción

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

Objetivo

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

Material y método

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

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

Resultados

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

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

Discusión

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

Conclusiones

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

Citas bibliográficas (Referencias)

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

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

Artículos de Revistas

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

1. Cochrane R, Gee A, Ellis H. Microscopic topography of the male breast. *The Breast* 1992; 1: 25-27.
2. Kleinberg DL, Noll GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296: 589-600.

Capítulo en un libro

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

Libro

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

Internet

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

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

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

Tablas/Cuadros

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

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

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

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

Gráficos

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

Ilustraciones

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

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