

155

REVISTA ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**

Órgano de la Sociedad  
Argentina de Mastología

Volumen 42  
Número 155  
Septiembre 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**

*Dr. Carola Allemand*

#### **PROFESORERO**

*Dr. Juan Isetta*

#### **DIRECTOR DE PUBLICACIONES**

*Dr. Gustavo Hauszpigiel*

#### **SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES**

*Dr. Sabrina Barchuk*

#### **SECRETARIA DE ACTAS**

*Dr. 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 SUPLENTES**

*1° Dr. Roberto Billinghamurst*

*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**

*Dr. Sabrina Barchuk*

### **SECRETARIA EDITORIAL**

*Dr. Priscila Holub*

### **EDITORES ASISTENTES**

*Dr. Lucrecia Ballarino*

*Dr. Gastón Berman*

*Dr. María Florencia Calvo*

*Dr. María Victoria Costanzo*

*Dr. Alejandro Di Sibio*

*Dr. Guillermina Eidenson*

*Dr. Verónica Fabiano*

*Dr. Lucila Hansen*

*Dr. María Noel Hernández*

*Dr. Carlos Molina*

*Dr. Ana Mariela Motta*

*Dr. Juan Paris*

*Dr. María Angélica Pollina*

*Dr. Luciana Sabatini*

*Dr. Verónica Sanchoytena*

*Dr. Francisco Von Stecher*

*Dr. Valeria Vidales*

*Dr. 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 papel de la Inteligencia Artificial en el cáncer de mama:  
Una revolución en la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.  
*E. Diaz Cantón, J. Fernández Sande, V. Krakobsky, M. Rossi*

### SESIONES CIENTÍFICAS

#### TRABAJOS ORIGINALES

- 13** Carcinoma de mama y su tratamiento primario durante la pandemia COVID-19:  
estudio multicéntrico Unidades de Mastología de la Argentina.  
*A.C. Valerio, C. Allemand, M.F. Calvo, S. Barchuk, F. Von Stecher, E. González, J.  
Stigliano, S. Etchegaray, C. Poet, J. Retamazo Cáseres, R. Schiaffino, G. Hauszpiigel, F.  
Terrier, S.M. Lucchini, F. Corrao*
- 30** Eficacia de anastrozol como endrocrinoterapia neoadyuvante en pacientes  
postmenopáusicas con cáncer de mama, estadios II y III.  
*P. Spuri, N. Bonansone, N. Real, G. Rizzo, M. Maure, S. Ciani, C. Monge, P. Valdemoro,  
C. Gamarra-Luques, S. Perelló, L. Ciocca, S. Gomez Guash, W. Villalobos*
- 55** Estadios del cáncer de mama en la Argentina, qué ha cambiado con los años.  
*S. Gomez Guasch, P. Mando*

## CASO CLÍNICO

**73** Angiosarcoma mamario primario en un hombre. Presentación de caso clínico.  
*M. B. Iriarte, I. A. Santamaria, V. Taboada, C. Lorusso, F. Calvo, R. Orti, A. Valerio, F. Ilzarbe, C. Allemand, A. Wernicke, V. Recalde, K. Pesce, F. Corrao*

**78** Reglamento de Publicaciones

## Summary

### EDITORIAL

- 7** The Role of Artificial Intelligence in Breast Cancer:  
A Revolution in Detection, Diagnosis, Treatment, and Monitoring.  
*E. Díaz Cantón, J. Fernández Sande, V. Krakovsky, M. Rossi*

### SCIENTIFIC SESSION

#### ORIGINAL ARTICLES

- 13** Breast Carcinoma and Its Primary Treatment During the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study from Breast Units in Argentina.  
*A.C. Valerio, C. Allemand, M.F. Calvo, S. Barchuk, F. Von Stecher, E. González, J. Stigliano, S. Etchegaray, C. Poet, J. Retamazo Cáseres, R. Schiaffino, G. Hauszpiigel, F. Terrier, S.M. Lucchini, F. Corrao*
- 30** Effectiveness of Anastrozole as Neoadjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Patients with Stage II and III Breast Cancer.  
*P. Spuri, N. Bonansone, N. Real, G. Rizzo, M. Maure, S. Ciani, C. Monge, P. Valdemoro, C. Gamarra-Luques, S. Perelló, L. Ciocca, S. Gomez Guash, W. Villalobos*
- 55** Stages of Breast Cancer in Argentina: Changes Over the Years.  
*S. Gomez Guasch, P. Mando*

## CASE REPORT

**73** Primary Male Breast Angiosarcoma: A Clinical Case Presentation.  
*M. B. Iriarte, I. A. Santamaria, V. Taboada, C. Lorusso, F. Calvo, R. Orti, A. Valerio, F. Ilzarbe, C. Allemand, A. Wernicke, V. Recalde, K. Pesce, F. Corrao*

**78** Publications Regulations

# EL PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL CÁNCER DE MAMA: UNA REVOLUCIÓN EN LA DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Enrique Díaz Cantón<sup>1</sup>, Joaquín Fernández Sande<sup>4</sup>, Vanesa Krakobsky<sup>2</sup>, Mario Rossi<sup>3</sup>

En la actualidad, el cáncer de mama continúa siendo una enfermedad de gran impacto a nivel mundial, afectando a un número significativo de mujeres. A pesar de los avances en detección, diagnóstico y tratamiento, la búsqueda de soluciones más eficaces y precisas sigue siendo una prioridad. En este contexto, la Inteligencia Artificial (IA) emerge como una herramienta transformadora que promete revolucionar la forma en que abordamos esta enfermedad devastadora. Es el concepto desarrollado por la OMS en el 2019 de Inteligencia Aumentada, que surge de la sumatoria de la inteligencia humana más la inteligencia artificial.<sup>1</sup> Los escenarios en donde la IA tiene y tendrá un rol clave son múltiples y van desde la prevención, la detección precoz, el diagnóstico por imágenes, el diagnóstico histopatológico especialmente a través de la patología digital y en el tratamiento. La IA tiene un rol al presente en la cirugía (con robots asistidos por IA), la radioterapia, y en la guía de los diversos tratamientos, tal como podemos ver con el reconocido software de IBM "Watson for Oncology".<sup>2</sup>

Aunque no lo parezca la IA no es un concepto nuevo, sino que se remonta a 1956 cuando en la Universidad de Darmouth, EEUU John Mc Carthy desarrolla el concepto. Aunque florece notablemente a partir del 2000 en adelante gracias a varias cosas: el aumento de la potencia de los procesadores, la disponibilidad de cantidades masivas de datos (también conocido como Big Data), la capacidad de analizar los datos, la capacidad de almacenamiento, el desarrollo del aprendizaje automático (AA) o "machine learning" (ML) y su versión más potente que emula al cerebro humano: el "Deep Learning" (DL) y, por último, la llegada en 2017 de los "Transformers" que abren paso a los modelos como ChatGPT, GPT-4, etc.<sup>3</sup>

1 Profesor Adjunto de Oncología Profesor Titular de Inteligencia Artificial en Medicina Instituto Universitario CEMIC

2 Directora Médica Servicio de Radio Oncología Mevaterapia Hospital Italiano, San Justo, Buenos Aires

3 Director del Laboratorio de Genómica Funcional y Ciencia de Datos en el Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) - Universidad Austral-CONICET

Profesor Titular de Inteligencia Artificial en Medicina (FCB | FI) Universidad Austral

4 Ayudante de Cátedra Inteligencia Artificial en Medicina Instituto Universitario CEMIC

### **Detección Temprana y Diagnóstico Preciso: Un Nuevo Horizonte**

Uno de los campos más emocionantes en el uso de la IA en oncología es la detección temprana y el diagnóstico preciso. Los algoritmos de IA tienen la capacidad de analizar grandes conjuntos de datos médicos y reconocer patrones sutiles que podrían escapar a la vista humana. Esto se traduce en una detección temprana mejorada y diagnósticos más certeros. Un estudio del Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT) analizó con DL etiquetado a 60.000 personas a las que se les habían realizado 90.000 mamografías de screening. El algoritmo detectó un riesgo elevado de cáncer de mama en el 32% de los pacientes versus un 18% si se hubiese analizado por los métodos de riesgo clínicos tradicionales.<sup>4</sup>

Los investigadores de Google han desarrollado un algoritmo de inteligencia artificial llamado LYNA que utiliza el DL para analizar imágenes de mamografías e identificar signos de cáncer de mama hasta cinco años antes de que sean visibles en las mamografías tradicionales.<sup>5</sup> Más recientemente, se publicó el estudio MASAI, que es el primer estudio prospectivo al respecto, el cual intentó comparar la lectura de mamografías por 2 médicos especialistas versus la doble lectura asistida por un algoritmo de IA llamado "Transpara v1.7.0" (Screenpoint Medical). Se analizaron 80.000 mamografías. En el grupo 1 se estudiaron con la IA más 2 médicos y en el grupo 2, se analizaron con 2 médicos. El estudio demostró que la asistencia por IA reduce el tiempo de trabajo en un 44%, aumenta la detección en un 20%, sin aumento de falsos positivos.<sup>6</sup>

### **Tratamiento Personalizado: Aprovechando la Diversidad de Datos**

La heterogeneidad del cáncer de mama hace que el tratamiento personalizado sea crucial. Aquí es donde la IA entra en juego. Al analizar datos genómicos, registros clínicos y otros factores relevantes, los algoritmos de aprendizaje automático pueden ayudar a identificar los enfoques de tratamiento más efectivos para pacientes individuales. Esta personalización puede mejorar los resultados y minimizar efectos adversos.

El software Watson for Oncology (WFO) de IBM, fue diseñado para realizar diagnóstico y recomendar tratamientos en base a IA, alcanzando concordancias sorprendentes con boards de oncólogos clínicos de centros de excelencia. Específicamente en cáncer de mama una publicación reciente reveló una concordancia del 93%.<sup>7</sup>

La IA tiene además un rol muy importante en la radio-oncología. Para entender la magnitud de este hecho, la IA tuvo un rol protagónico en el último congreso de ASTRO (American Society of Radiation

Oncology) a fines del 2022. Su lema fue: "AI and EI: Caring for the Patient in a Wireless World": haciendo énfasis en avances científicos en IA y biología.<sup>8</sup>

### **Descubrimiento de Fármacos: La Promesa de Nuevas Terapias**

La IA tiene un rol vital en el descubrimiento de fármacos y terapias dirigidas. Al analizar vastas bases de datos genómicos y moleculares, puede identificar blancos terapéuticos potenciales y predecir la eficacia de diversos fármacos. Esto agiliza el proceso de desarrollo de medicamentos y ofrece nuevas esperanzas para los pacientes.

Watson for Clinical Trial Matching es un algoritmo de IA que revisa en la historia clínica electrónica (HCE), luego extrae los datos clave de los pacientes y los analiza mediante modelos de ML para ver si coinciden con los criterios de inclusión y exclusión de los estudios clínicos disponibles.

### **Transformación de la Investigación: La Inteligencia Artificial Generando Nuevos Paradigmas y Conceptos.**

La integración de la inteligencia artificial (IA) en la investigación científica está transformando el proceso de descubrimiento al agilizar la formulación de hipótesis, el diseño experimental y el análisis de datos. Avances notables incluyen el aprendizaje autosupervisado y el aprendizaje profundo geométrico, los cuales optimizan la precisión de los modelos científicos. La IA generativa también destaca al permitir el diseño de moléculas y proteínas mediante análisis multimodal. Estas innovaciones están redefiniendo la adquisición y comprensión del conocimiento científico a través de la IA. En este sentido es plausible que la IA no sólo mejore la aplicación de los conocimientos científicos actuales en prácticas médicas, sino que también, y quizás aún más importante, propicie la emergencia de nuevos paradigmas de conocimiento. Es de esperar que estos nuevos paradigmas desencadenen el desarrollo de áreas emergentes que complementen y amplíen la comprensión actual de la biología tumoral a nivel molecular y por lo tanto amplíen y mejoren los posibles puntos de intervención en el tratamiento y control del cáncer de mama.

### **Chatbots Impulsados por IA: Una Colaboración entre Humanos y Máquinas**

El futuro inmediato de la práctica médica, potenciado por la inteligencia artificial, trasciende las estrategias convencionales de implementación de ML para el diagnóstico o tratamiento de enfermeda-

des. En su lugar, estará definido por la integración de las interfaces de los modelos de inteligencia artificial generativa con la información personal de los pacientes. Este subtipo de inteligencia artificial, diseñado específicamente para la creación de contenido en diversos formatos como texto, imágenes y audio, será un componente crucial en la evolución de la medicina. Este avance marcará el comienzo de una nueva era de comunicación entre médicos y máquinas, donde compartiremos los datos de los pacientes, nuestras decisiones, sus estudios complementarios y la gestión de turnos y prescripciones inherentes al tratamiento médico. En el ámbito de la inteligencia artificial generativa, los Large Language Models (LLMs) serán los primeros en interactuar con los médicos a través de chatbots.

Sin embargo, el complejo mundo de la tecnología y el análisis de datos a menudo aísla a los profesionales de la salud de la intersección de la inteligencia artificial y la medicina. Google Vertex AI, un lanzamiento relativamente nuevo en el mundo de la tecnología ofrece la oportunidad de realizar "Ajustes de modelos" a modelos pre-entrenados de IA generativa, sin la necesidad de tener grandes habilidades de programación. Con el lanzamiento de PaLM2, el nuevo modelo de lenguaje natural de próxima generación de Google con características similares a las de Chat GPT de OpenAI, también se proporcionará una interfaz amigable para aquellos que desean llevar el uso de la IA en su día a día a un nivel más sofisticado. A través de la plataforma "Google Vertex AI" de Google Cloud, se podrá entrenar una versión de PaLM2 para obtener un chatbot personalizado que responda a las necesidades específicas de cada profesional.<sup>9</sup>

Sin ir más allá, Google ya creó su propio chatbot especializado para el mundo médico, llamado Google Med PaLM2, el cual se estima que está entrenado en más de cien millones de documentos médicos, y podrá procesar información de libros de textos, ensayos e historias clínicas. Como muestra de potencial es destacable resaltar que obtuvo un 95% de respuestas correctas en los exámenes oficiales de acreditación de licencias médicas en Estados Unidos (USMLE) que gozan de gran prestigio por su rigurosidad y validez a nivel mundial.<sup>10</sup>

### **Desafíos y Consideraciones Éticas: Un Futuro Responsable**

Aunque la IA ofrece grandes promesas en el campo del cáncer de mama, también se presentan desafíos y consideraciones éticas que deben abordarse. La confidencialidad y la privacidad de los datos de los pacientes son fundamentales y deben ser protegidas en todo momento. Es necesario establecer pautas claras para garantizar el uso

responsable de la IA en la práctica clínica, evitando la discriminación o el sesgo al tomar decisiones de tratamiento basadas en algoritmos. La IA debe complementar y mejorar la atención médica, en lugar de reemplazar a los profesionales de la salud. Esta gran preocupación que existe sobre la pérdida de puestos de trabajo no debe ser minimizada. Es esencial entrenar al estudiante de medicina para que se reciba con los conceptos básicos de IA y pueda trabajar con ella y evitar ser desplazado por la IA.

La combinación de la experiencia clínica humana, la inteligencia emocional que tenemos los médicos que nos posiciona favorablemente por sobre las máquinas, con las capacidades de la IA puede lograr resultados óptimos y brindar un enfoque integral y centrado en el paciente.

### **Conclusión: Forjando un Futuro de Esperanza y Responsabilidad**

La IA está redefiniendo cómo nos enfrentamos al mundo de la medicina y al cáncer de mama en particular. A medida que aprovechamos su capacidad para analizar y comprender datos a una escala nunca antes vista, también debemos mantenernos conscientes de los desafíos que esto conlleva. La colaboración entre médicos, científicos, pacientes y reguladores será crucial para garantizar que la IA se integre de manera ética y efectiva en la medicina, ofreciendo esperanza y mejorando las vidas de aquellos afectados por esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Joaquín Fernández Sande y Enrique Díaz Cantón. Inteligencia Artificial y Medicina Tratado de Inteligencia Artificial y Derecho. Juan Corvalán. Editorial Thompson Reuters, (en impresión) 2023 ◀
2. Jie Z, Zhiying Z, Li L. A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application Sci Rep. 2021 Mar 11;11(1):5792 ◀
3. Vaswani S, et al. Attention is all you need. Google, 20174. ◀
4. Using AI to predict breast cancer and personalize care, Barzilay R, et al. MIT news, 2019 ◀
5. Google Research Blog, 2020 ◀
6. Lang K, et al. The safety of an artificial intelligence supported screen Reading procedure versus standard double reading in the mammography screening with artificial intelligence (MASAI) trial: A randomized controlled, screening accuracy study. SSRN, Posted: 28 de Abril 2023 ◀
7. Somashekhar S, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. Ann Oncol. 2018 Feb 1;29(2):418-423 ◀
8. <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Micro-Sites/2022/Annual-Meeting/Learn/Meeting-Highlights/Presidential-Symposium> ◀
9. “Building Generative AI applications made easy with Vertex AI PaLM API and LangChain” Anand Iyer, Rajesh Thallam ◀
10. “Large language models encode clinical knowledge”. Singhal, K., Azizi, S., Tu, T. et al. Nature 620, 172–180 (2023). ◀

# Carcinoma de mama y su tratamiento primario durante la pandemia COVID-19: estudio multicéntrico Unidades de Mastología de la Argentina.

Ana Clara Valerio<sup>1</sup>, Carola Allemand<sup>1</sup>, María Florencia Calvo<sup>1</sup>, Sabrina Barchuk<sup>2</sup>, Francisco Von Stecher<sup>3</sup>, Eduardo González<sup>4</sup>, Javier Stigliano<sup>5</sup>, Sara Etchegaray<sup>6</sup>, Carlos Poet<sup>7</sup>, José Retamazo Cáseres<sup>8</sup>, Rodolfo Schiaffino<sup>9</sup>, Gustavo Hauszpigiel<sup>10</sup>, Francisco Terrier<sup>11</sup>, Sergio Martín Lucchini<sup>12</sup>, Francisco Corrao<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El advenimiento de la pandemia del COVID-19 generó un cimbronazo en los sistemas de salud a nivel mundial. Los centros sanitarios debieron adaptar la asistencia de sus pacientes a una situación totalmente novedosa. Priorizar el tratamiento de pacientes con cuadros graves de COVID-19 tuvo impacto en la asistencia de otras patologías, con limitantes en el acceso e incluso reubicación a otros centros asistenciales. El objetivo de nuestro trabajo fue evidenciar el impacto de estas medidas y las eventuales modificaciones en la asistencia de los pacientes con carcinoma de mama en las distintas Unidades de Mastología de la Argentina.

### Material y método

Se trabajó sobre una encuesta que recopiló información en dos etapas (al inicio del tratamiento y al mes de seguimiento). Dicha encuesta fue enviada a cada responsable de su Unidad de Mastología quien completaba la misma ante un nuevo caso de carcinoma de mama durante el tiempo llamado en Argentina como ASPO (aislamiento social preventivo obligatorio). La encuesta fue desarrollada en el Hospital

1 Hospital Italiano de Buenos Aires

2 Hospital Fernández

3 Instituto Cemic

4 Istituto Roffo

5 Hospital Posadas

6 Hospital Perrupato, e Instituto Ginecomamarío Mendoza

7 Hospital Español de Bs As

8 Hospital Santojanni

9 CEMAFE, Santa Fe

10 Hospital Penna

11 Clínica Breast, Hospital Italiano de La Plata

12 Sanatorio Allende de Córdoba

Correo electrónico:  
ana.valerio@hospitalitaliano.org.ar

Italiano de Buenos Aires contando con el aval del comité de Ética de la Institución.

## Resultados

En los meses del Aislamiento Social Preventivo Obligatorio -ASPO (Marzo a Octubre 2020), 12 Unidades de Mastología formaron parte del trabajo, completando el cuestionario en 741 casos. Antes de iniciar el tratamiento oncológico, 44% realizó rutinariamente RT-PCR COVID-19. El 56% restante no lo tenía disponible o sólo se realizaba ante una eventual sospecha clínica. La indicación de cirugía de inicio se mantuvo estable en comparación con un escenario previo al COVID-19 (75 a 76%), pero sí se evidenció una disminución de tratamientos con quimioterapia y un aumento en la indicación de hormonoterapia neoadyuvante (5% vs 2%previo al COVID-19) que en numerosas ocasiones se indicaba en un intento de posponer el tratamiento quirúrgico. Se evidenció una disminución en las reconstrucciones mamarias, aumentando así las mastectomías simples. No se identificaron cambios en relación a la radioterapia adyuvante.

## Conclusiones

La pandemia del COVID-19 modificó el tratamiento de los pacientes con carcinoma de mama. Nuestros datos reflejan la implementación de nuevos protocolos sanitarios y la adaptación de la asistencia médica del paciente oncológico en la era COVID, siendo la base para investigaciones futuras que puedan medir el eventual impacto de estos cambios de conducta en el pronóstico oncológico de nuestros pacientes.

## Palabras Clave

Carcinoma mamario - protocolos tratamiento cáncer - coronavirus sars - infección coronavirus

## ABSTRACT

### Introduction

The advent of the COVID-19 pandemic generated a shock in health systems worldwide.

Health centers had to adapt the care of their patients to a completely new situation. Prioritizing the treatment of patients with severe symptoms of COVID-19 had an impact on the care of other pathologies, with limitations in access and even relocation to other care centers. The objective of our work was to demonstrate the impact of these measures and modifications in the care of patients with breast carcinoma in the Mastology Units of Argentina.

### Material and method

We worked on a survey that collected information in two stages (at the beginning of the treatment and one month of follow-up). This survey was sent to a person in charge of each Mastology Unit who completed it as a new case of breast carcinoma during the time known in Argentina as ASPO (mandatory preventive social isolation). The survey was developed at the Hospital Italiano de Buenos Aires with the endorsement of the Institution's Ethics Committee.

### Results

In the months of Mandatory Preventive Social Isolation -Argentina ASPO (March to October 2020), 12 Mastology Units were part of this collaborative work, completing the questionnaire in 741 cases.

Before starting cancer treatment, 44% routinely performed COVID-19 RT-PCR. The remaining 56% did not have it available or it was only performed in case of clinical suspicion. The indication for initial surgery remained stable compared to a scenario prior to COVID-19 (75 to 76%), but there was evidence of a decrease in chemotherapy treatments and an increase in the indication for neoadjuvant hormone therapy (5% vs 2% prior to COVID-19) that was indicated on numerous occasions in an attempt to postpone surgical treatment. A decrease in breast reconstructions was evidenced, thus increasing simple mastectomies. No changes were identified in relation to adjuvant radiotherapy.

## Conclusions

The COVID-19 pandemic modified the treatment of patients with breast carcinoma. Our data reflect the implementation of new health protocols and the adaptation of medical care for cancer patients in the COVID era, being the basis for future research that can measure the eventual impact of these behavioral changes on the cancer prognosis of our patients.

## Key words

Breast carcinoma - cancer treatment protocol - coronavirus sars - coronavirus infection

## INTRODUCCIÓN

La práctica médica se ha visto atravesada por una situación extraordinaria, el rápido desarrollo de la emergencia ocasionada por el Coronavirus conocido como COVID-19. La pandemia actual producto de este virus ha tenido un impacto global en numerosas patologías, entre ellas el cáncer de mama. La evidencia científica sobre la que basar la práctica clínico-quirúrgica en estos tiempos es escasa y muchas veces dicha evidencia induce a cambios en los tratamientos y seguimientos de nuestras pacientes (Curigliano et al., 2020; Karamitrousis, Lontos and Tsoukalas, 2020; Kawate et al., 2021). Desconocemos la magnitud y efectos de estos cambios. De la misma manera, desconocemos si dichos tratamientos pueden verse postergados o modificados por sobre la concreción de los mismos con el riesgo de la potencial exposición al virus y una eventual neumonía postoperatoria por COVID-19. Mientras algunos reportes sugieren que el cáncer por sí mismo sería un factor de riesgo para desarrollar cuadros respiratorios severos por COVID-19, la evidencia es aún contradictoria.

Diversos grupos de trabajo emitieron recomendaciones para poder priorizar la atención del cáncer de mama según biología tumoral y estadio al diagnóstico, considerando la crisis sanitaria impuesta por el COVID-19 a nivel nacional ([No title], no date a) e internacional (Curigliano et al., 2020; Smith et al., 2020; Kawate et al., 2021).

Datos provenientes de regiones con mayor número de contagios han adoptado medidas más restrictivas para el acceso al sistema de salud y el tratamiento concomitante de sus patologías. En algunos casos, los procedimientos médicos electivos se han reprogramado con

el objetivo de preservar los elementos de protección personal (EPP), ampliar el número de camas disponibles y por ende la capacidad hospitalaria, y proteger a los pacientes que fueran a someterse a cirugías no-urgentes de exponerse al virus dentro del entorno hospitalario. Esta última consideración podría ser de relevancia particularmente para los pacientes oncológicos, cuyo sistema inmune puede verse afectado ya sea por la enfermedad como por el tratamiento instaurado. En consecuencia serían una población más vulnerable ante una eventual infección por COVID-19 (Al-Shamsi et al., 2020; de Azambuja et al., 2020; Kuderer et al., 2020).

Analizar el manejo de estos pacientes nos ayudará a unificar conductas ajustadas a nuestra realidad actual, evaluando el riesgo beneficio del tratamiento o seguimiento de nuestros pacientes en la era COVID-19.

Para participar en este estudio, se invita a todas las Unidades de mastología de la Argentina como centros activos de tratamiento del carcinoma de mama.

## OBJETIVO

### Objetivo principal

- Evaluar y describir tratamiento médico/quirúrgico para el carcinoma de mama con los eventuales cambios en las indicaciones de tratamiento primario en el contexto de la pandemia COVID-19.

### Objetivos secundarios

- Analizar la proporción de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama en tratamiento activo (quimioterapia, hormonoterapia o cirugía) e infección por COVID-19 y su evolución.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño de estudio:

Cohorte ambispectiva de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

### Ámbito:

Estudio multicéntrico que se llevará a cabo en las distintas Unidades de Mastología de la Argentina. En el Hospital Italiano participará la sección de Patología mamaria del servicio de ginecología.

**Período de estudio:**

Se incluirán pacientes desde el inicio de la pandemia según definición de la Organización Mundial de la Salud (11/03/2020) hasta el fin del Aislamiento Social Obligatorio en Argentina el cual finalizó en Octubre 2020.

Se espera que la mayoría de centros completen el registro antes de Octubre de 2020 y el seguimiento en torno a Enero 2021. Sin embargo, puede haber cambios en estas fechas en función del desarrollo de la enfermedad, y podría ser necesario desarrollar una tercera fase para seguimiento a un más largo plazo.

**Población de referencia:**

Todas las pacientes con cáncer de mama con diagnóstico o con tratamiento primario previsto para el período de la pandemia COVID-19 en el año 2020 en Argentina.

**• Criterios de selección****Criterios de inclusión:**

Podrán participar del estudio aquellos pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados y tratados por cáncer de mama en centros en los que se realice cirugía programada/tratamiento médico por cáncer durante la pandemia COVID-19 dentro de las Unidades de Mastología de la Argentina. Se estratificará a los centros según la repercusión nacional de la infección COVID, y para ello se utilizarán los datos de la Organización Mundial de la Salud/Registro nacional de impacto epidemiológico según localidades.

**Criterios de exclusión:**

Paciente cuyo Tratamiento/seguimiento se viera interrumpido ya sea por deseo propio del paciente o por continuar tratamiento en otro centro.

**• Recolección de datos**

Los datos serán recolectados a partir de las bases de datos hospitalarias de las Unidades de Mastología y posterior revisión de las historias clínicas electrónicas. Cada centro tendrá un investigador principal, siendo un estudio dirigido por dichos investigadores, no comercial, no intervencionista.

Se procederá a completar 2 formularios por cada paciente que cumpla los criterios de inclusión de manera anónima a partir del cual se evaluarán los objetivos propuestos (ver anexo). En el primer formulario se relevarán datos epidemiológicos y tratamiento inicial de cada paciente junto con datos propios de cada centro asistencial. En el segundo formulario se actualizará el seguimiento de cada paciente y su eventual infección por COVID-19.

#### • Análisis estadístico

Para la descripción de las características de la población para variables continuas se utilizarán medidas de tendencia central (media o mediana) según la distribución que presente la variables con sus respectivas medidas de dispersión (desvío estándar o rango intercuartilo 25-75). Las variables categóricas como frecuencia observada y frecuencia relativa (porcentaje).

Se presentarán las variables continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil para las variables cuantitativas. Se presentarán las variables categóricas como frecuencia observada y frecuencia relativa (porcentaje).

#### • Consideraciones éticas

Por tratarse de una investigación Biomédica, todos los integrantes del proyecto se comprometen a conocer y cumplir con todos los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales e internacionales como la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se trata de una estudio observacional que tiene como objetivo final lograr establecer si las condiciones locales actuales establecidas a partir de la pandemia COVID-19 han modificado y en qué medida el tratamiento de los pacientes con carcinoma de mama. Evaluando a la vez la exposición y eventual contagio de la infección por COVID-19. Teniendo en cuenta que la información obtenida se recabó de las historias clínicas de cada centro, no consideramos necesario contar con consentimiento informado. Asimismo, los resultados del presente estudio no afectarán bajo ninguna circunstancia el diagnóstico y/o tratamiento de las pacientes evaluadas.

Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con las normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 Ley de Habeas data.

## RESULTADOS

### 1. Epidemiología y características tumorales.

Durante el periodo estudiado, se obtuvieron encuestas sobre el tratamiento de 741 pacientes cuya edad promedio fue de 53 años (26-93 años). De ellas, 66% eran postmenopáusicas, el resto premenopáusicas. En relación al estadio de la enfermedad al diagnóstico según el TNM, la mayoría de las pacientes (50%) eran estadio 1. Del resto, 4,5% de las pacientes correspondían a lesiones in situ, 32% estadio 2, 12,5% estadio 3 y por último 1% presentaban enfermedad a distancia. Cuando analizamos los datos según la inmunohistoquímica tumoral, el 75% de los tumores eran luminales. De ellos el 40% de las pacientes eran Luminales A, y el 35% restante Luminales B. Del total de las pacientes, 15% presentaban sobreexpresión del oncogén Her 2 neu y un 10% fueron categorizados como tumores triple negativo.

### 2. Impacto del COVID-19 en las Unidades de Mastología de la Argentina.

Durante la indicación del tratamiento, el 94% de los pacientes fue atendido en un contexto sanitario en el cual, si bien presentaban casos confirmados de Covid en los centros de atención, contaban con disponibilidad de camas tanto en salas generales como en unidades de cuidado crítico. Sólo un 3% (24 pacientes) de los casos fue atendido en centros con sistemas saturados por asistencia Covid en sus unidades cerradas. El 3% restante fue asistido en centros sin atención a pacientes Covid.

### 3. Adecuación de la asistencia sanitaria al COVID-19

#### 3.1. SARS-COV2 screening

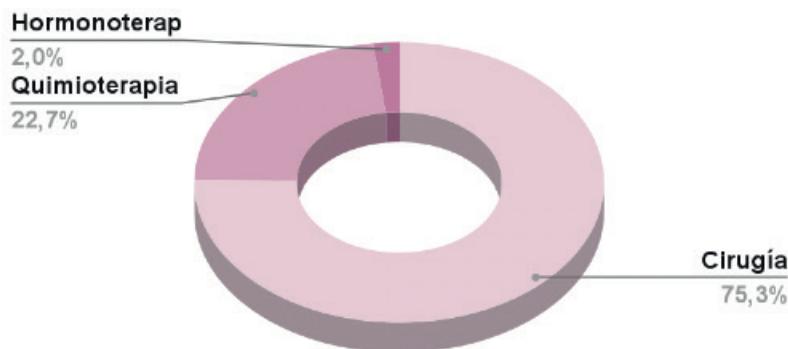
En el 44% de las pacientes se realizó rutinariamente RT-PCR COVID19 prequirúrgica. El 56% restante no lo tenía disponible o sólo se realizaba ante una eventual sospecha clínica.

#### 3.2. Equipos de protección personal en la asistencia sanitaria

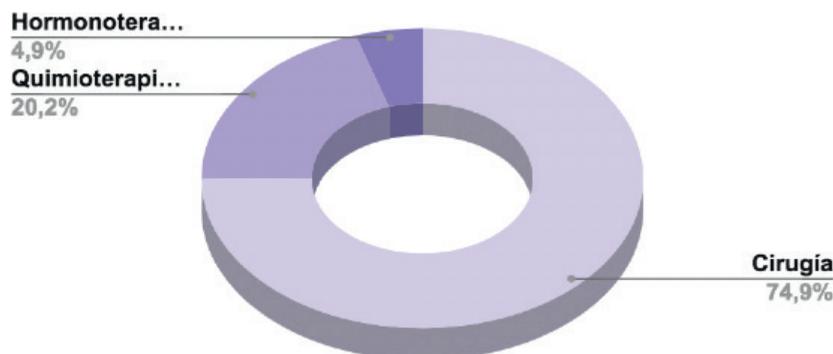
En el 65% de las encuestas refieren haber adaptado el mismo durante la asistencia a sus pacientes incorporando mascarillas N95, antiparras e incluso máscaras faciales en los procedimientos. En un 20% de los casos, aguardando el resultado de la RT-PCR utilizaban la protección habitual al obtener una prueba negativa. El resto agrupa casos en los cuales no disponía de los insumos necesarios para realizar los hisopados prequirúrgicos adaptando las protecciones a los cuidados estándar o eran pacientes que iniciaban el tratamiento de manera no quirúrgica.

#### 4. Elección del tratamiento primario.

**Gráfico 1. Tratamiento primario en contexto habitual**



**Gráfico 2. Tratamiento primario situación COVID**



En los gráficos 1 y 2 se puede visualizar tratamiento instaurado de inicio en contexto Covid, en comparación con el tratamiento estándar. 555 pacientes realizaron tratamiento quirúrgico primario programado (75%), 150 pacientes realizaron quimioterapia neoadyuvante (20%) y 36 de ellas hormonoterapia como tratamiento primario (5%). En comparación con un hipotético escenario standard, en el que las pacientes candidatas a cirugía primaria hubiesen sido similares (n:557, 76%), se evidencia una mayor diferencia en relación a los tratamientos sistémicos de inicio: quimioterapia 168 pacientes (23%) y hormonoterapia 15 pacientes (2%).

##### 4.1. Impacto en la Indicación quirúrgica

Dentro de los tratamientos quirúrgicos realizados, se describen 440 cirugías conservadoras de la mama (75%) incluyendo cirugías oncológicas. Se realizaron 148 mastectomías (25%), de las cuales 58 fueron con reconstrucción protésica (MRP-tanto expansor como prótesis directa), 2 pacientes se reconstruyeron con tejido autólogo (MRA) y 88 de ellas no realizaron procedimiento reconstructivo alguno (MSR). En relación al tratamiento que hubiese sido estándar, cirugías conservadoras y mastectomías se mantienen en similar proporción (76% y 24% respectivamente). Pero en relación a los distintos tipos de mastectomías los resultados son disímiles: se hubiesen indicado 60 MRP, 3 MRA y 69 MSR. Vemos entonces como en el contexto Covid, 60% de las pacientes que realizaron mastectomías no fueron reconstruidas en comparación con un 50% en condiciones estándar.

#### 4.2. Impacto en la Indicación de Radioterapia

Al evaluar los tratamientos radiantes adyuvantes realizados no se obtuvieron diferencias significativas. Escenario actual Covid: 493 pacientes realizaron RT posterior a cirugía conservadora (66,5%), 91 pacientes RT post mastectomía (12,3%) y el restante 21,2% no realizó RT. Antes de la pandemia: 502 pacientes hubiesen realizado RT post cirugía conservadora (67,7%), 91 pacientes RT post mastectomías (12,3%) y 148 pacientes no hubieran tenido indicación de RT (20%).

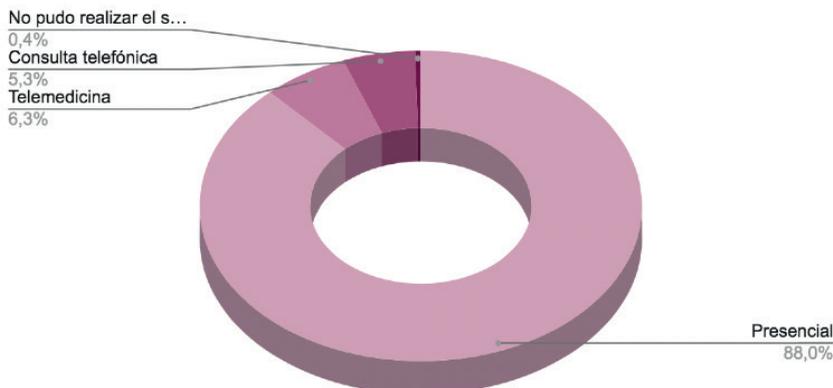
#### 4.3. Impacto en el tratamiento sistémico con quimioterapia.

En relación a las pacientes con indicación de quimioterapia neo/adyuvante, a 371 pacientes no se les indicó (50%) porque no se consideró según los factores clínico patológicos tradicionales. En 1 caso la paciente se negó a realizar tratamiento. Recibieron QT en esquema estándar 259 pacientes (34%), 94 pacientes her2neu positivas realizaron tratamiento con QT + tratamiento anti her (13%), 6 pacientes realizaron únicamente tratamiento antiher (1%) y 7 pacientes ajustaron su tratamiento según la solicitud de una plataforma genómica (1%). Antes del COVID-19, las encuestas arrojaron resultados similares con un sutil aumento en las pacientes a las que se les había indicado quimioterapia. A saber: 49,5% sin indicación de QT, 37% QT estándar, 12,6% tratamiento QT+antiher, 0,9% sólo tratamiento con anticuerpos monoclonales.

#### 4.4 Impacto en el tratamiento sistémico con hormonoterapia.

La indicación de hormonoterapia en ambos escenarios tampoco mostró diferencias sustanciales. Covid: 312 pacientes Anastrozol (42%), Tamoxifeno 247 (33%), Hormonoterapia con supresión de función ovárica 38 pacientes (5%), 0,5% realizaron esquema de metastásicas y el resto no presentaba indicación par hormonoterapia (19,5%). Antes del Covid se evidencian prácticamente los mismos resultados.

**Gráfico 3. Seguimiento.**



#### 5. Seguimiento posterior a instauración del tratamiento.

En el gráfico 3 se detalla la modalidad de atención médica brindada una vez instaurado en tratamiento.

## 6. Infección por COVID-19

De todas las pacientes que recibieron tratamiento, 699 pacientes (98%) transcurrieron su postoperatorio sin presentar síntomas compatibles con Covid. 25 pacientes (3,4%) presentaron síntomas respiratorios inespecíficos, realizando vigilancia desde el domicilio, 6 pacientes (0,8%) debieron hospitalizarse para manejo general de cuadros leves confirmados de Covid, y se registró un único caso de contagio y muerte por enfermedad.

## DISCUSIÓN

Nuestro trabajo recolectó información proveniente de distintas Unidades de Mastología de la Argentina en el periodo inicial de la pandemia con el objetivo de documentar el impacto de la misma en el tratamiento del carcinoma de mama. La mayoría de los participantes del trabajo que completaron las encuestas son mastólogos que se desempeñan en centros hospitalarios de mediana y alta complejidad, con amplia casuística en el tratamiento del carcinoma mamario, siendo Unidades de Mastología acreditadas a nivel nacional.

La disparidad en los resultados no obstante, se debe a que las medidas adoptadas variaron sustancialmente entre los distintos centros según sus posibilidades de asistencia, disponibilidad de insumos y fundamentalmente el desconocimiento sobre el manejo de los pacientes oncológicos en el contexto de una pandemia. Toda la evidencia obtenida al principio provenía principalmente de paneles de opinión de expertos, cuyas recomendaciones generaban incertidumbre sobre su aplicabilidad en el novedoso COVID19 (Joseph et al., 2020). Luego se fue ampliando la evidencia a partir de trabajos que muestran la experiencia de distintos centros en el tratamiento de sus pacientes, evidenciando principalmente los cambios de conducta y la adaptación de la práctica médica al escenario actual (Gasparri et al., 2020). Sin embargo la dicotomía entre tratar a la paciente oncológica exponiéndose a un posible contagio del COVID19 versus demorar o modificar los tratamientos en pos de evitar la exposición al virus resultó la preocupación principal de todos los equipos tratantes, y sobre ello nos centramos.

Numerosas Sociedades médicas consideran la patología oncológica de alta prioridad a la hora de brindar asistencia médica (Facs.org).

La gran mayoría de las Unidades de Mastología involucradas en el trabajo pudo mantener su actividad asistencial adaptando la práctica médica al nuevo contexto pandémico. En el 83% de los casos, las pacientes fueron atendidas en los centros de referencia contando con disponibilidad para tratamientos oncológicos y eventualmente postoperatorios o instancias de internación posterior en unidades críticas. El 10% tuvo que brindar asistencia en contextos de saturación del sistema de salud, sin disponer de unidades críticas. El resto realizó la actividad de manera habitual al no recibir pacientes COVID19 en los centros.

Para prevenir el contagio por COVID19 durante el tratamiento oncológico, las distintas Unidades de Mastología implementaron las medidas disponibles que cada una pudo tener al alcance. Zonas asistenciales libres de Covid, equipos personales de protección para el personal médico e hisopados prequirúrgicos son las principales estrategias que se mencionan en las distintas publicaciones (Gasparri et al., 2020). En nuestra casuística, el 44% de los pacientes se realizó rutinariamente RT-PCR COVID19 como medida pre quirúrgica. En el restante 56% no se encontraba disponible de manera rutinaria y sólo se realizaba ante una eventual sospecha clínica. En relación a los equipos de protección personal utilizados por los profesionales tratantes, el 65% de las encuestas mencionan haber adaptado el mismo durante la asistencia a sus pacientes incorporando mascarillas N95, antiparras e incluso máscaras faciales en los procedimientos. En un 20% de los casos, aguardando el resultado de la RT-PCR utilizaban la protección habitual al obtener una prueba negativa. El resto agrupa casos en los cuales no disponía de los insumos necesarios para realizar los hisopados prequirúrgicos adaptando las protecciones a los cuidados estándar o eran pacientes que iniciaban el tratamiento de manera no quirúrgica.

En relación a los tratamientos instaurados, tanto las pacientes candidatas a cirugía como a radioterapia adyuvante mantuvieron su indicación en comparación con un escenario hipotético previo a la pandemia. Sin embargo, se observó una disminución en la indicación de los tratamientos con quimioterapia neoadyuvante que se redujo del 23 al 20%. Como contrapartida se evidenció un aumento mayor al doble en la indicación de hormonoterapia como tratamiento primario, pasando del 2 al 5%. Esto es concordante con cambios de conducta referidos en la bibliografía (Gasparri et al., 2020), atribuibles en gran medida a evitar el riesgo de una infección más severa en caso de contraer COVID19 durante la inmunosupresión generada por el tratamiento quimioterápico. Interpretando la cirugía, la radioterapia y la hormonoterapia como un riesgo menor a la hora de indicarlos.

Si bien la elección del tratamiento quirúrgico como tratamiento primario de inicio no se modificó, en las encuestas se pudo evidenciar un ligero cambio de conducta en relación al tipo de cirugía programada. Publicaciones refieren incluso un aumento en mastectomías por sobre las cirugías conservadoras, incluso sin dar opción a reconstrucción mamaria (Romics et al., 2021). El tipo de cirugía óptima depende de múltiples variables, a saber: extensión de la enfermedad, antecedentes heredofamiliares, comorbilidades, miedos y deseo de una cirugía por sobre la otra de cada paciente en particular. En nuestro trabajo, el escenario COVID-19 se agrega como una variable más en la toma de decisiones sobre la planificación quirúrgica y está descrito en la bibliografía como tanto médicos como pacientes optan por cirugías más cortas con menos riesgo postquirúrgico de complicaciones y hospitalizaciones, incluso si eso conlleva un peor resultado cosmético o la decisión de no realizar una reconstrucción mamaria (2020). En nuestra encuesta vemos un aumento en las mastectomías por sobre las cirugías conservadoras (evitando así la radioterapia) y una disminución en las reconstrucciones tanto protésicas como con tejido autólogo, aumentando así las mastectomías simples. Suponemos que esto traerá aparejado un mayor número de reconstrucciones diferidas, por lo que el trabajo multidisciplinario en comunicación fluida con los equipos de cirugía plástica es fundamental (Pace et al., 2020). El seguimiento de estas pacientes nos brindará mayor información en un futuro.

Por otra parte, en distintos trabajos se menciona un mayor uso de plataformas genómicas durante esta etapa para evitar la indicación de quimioterapia. Entre ellos Gasparri et al (2020), señala un aumento del 18,8% en la indicación de las mismas. En Argentina, las plataformas genómicas no suelen tener cobertura por parte de los prestadores de salud. La realización de las mismas queda supeditada casi en su totalidad a la autorización de la práctica por parte de la medicina privada o de las obras sociales a las cuales la paciente se encuentre afiliada (principalmente tumores luminales B con axila negativa). En el caso de no contar con la autorización para el estudio, o de realizar tratamiento en el ámbito de la salud pública, la posibilidad de realizar el estudio dependerá exclusivamente de la capacidad económica de cada paciente para costear el estudio. En nuestro trabajo, se describen sólo 7 de las 714 pacientes que realizaron alguna plataforma genómica para definir la adyuvancia.

Con respecto a la Radioterapia, vemos como en nuestro trabajo la indicación se mantuvo similar a una situación previa al COVID19.

Se describe un aumento no significativo (20 a 21%) de pacientes en las que se omitió el tratamiento radiante. Un dato no indagado pero que puede ser de relevancia es la modalidad y fraccionamiento de Radioterapia indicada. Si bien se considera una práctica segura y ya instaurada a nivel global el hipofraccionamiento en una amplia proporción de carcinomas de la mama, en muchos centros asistenciales de nuestro país se siguen realizando tratamientos radiantes estándar como práctica habitual. Probablemente el deseo de disminuir la cantidad de visitas de los pacientes a los centros de salud evitando mayores exposiciones innecesarias, en muchos casos haya definido los tratamientos hacia esquemas hipofraccionados y se planteen incluso implementar ultrahipofraccionamientos.

Por último, pero no menos importante, se analizó en el trabajo la incidencia de infección por COVID-19 dentro del primer mes de tratamiento. Se tomó este corte temporal en el seguimiento suponiendo un aumento del riesgo de contagio a partir de un mayor número de visitas al centro sanitario para recibir asistencia. De las pacientes que realizaron tratamiento en esta etapa, un 3% tuvo síntomas leves vinculables al COVID-19 que se siguieron de manera ambulatoria sin confirmación diagnóstica. Se describe un 0,6% que tuvo diagnóstico de COVID-19 y cursó internación hospitalaria para soporte básico. Una única paciente requirió cuidados en unidad cerrada, falleciendo finalmente por la enfermedad. Considerando el número total de pacientes tratadas y la alta prevalencia de contagios, internaciones y muertes por COVID-19 al principio de la pandemia (momento en el cual no había aún vacunación disponible), no se evidencia un aumento sustancial de casos con respecto a la casuística nacional en esa etapa del Ministerio de Salud de la Nación (Website, no date).

Destacamos de nuestro trabajo la gran colaboración realizada de manera multicéntrica entre las distintas Unidades de Mastología pese a la situación sanitaria y las limitaciones propias de cada centro. Todos completaron las encuestas dentro del tiempo previsto aportando un número considerable de pacientes. A nivel nacional, es la primera encuesta multicéntrica que buscó analizar los cambios de conducta y el impacto del COVID-19 en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma de mama durante la pandemia.

## CONCLUSIÓN

En nuestra población, el uso de la plataforma genómica Oncotype DX® y el Recurrence Score, resultó clínicamente significativa en relación al cambio de conducta de los tratamientos instaurados, resultando así un factor decisivo en la indicación de la adyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos y her2neu negativo. Si bien puede mencionarse un sesgo de selección a la hora de solicitar el estudio, esto se debe fundamentalmente a una limitante económica por falta de cobertura por las prepagas o posibilidad económica privada. Pese a esto, consideramos que el RS es una herramienta valiosa y en muchos casos deseable para poder ajustar y personalizar los tratamientos de nuestras pacientes, evitando en algunos casos una exposición innecesaria a efectos adversos de los tratamientos citotóxicos, como así también identificando a aquellas pacientes que con mayor certeza puedan obtener un beneficio con el tratamiento en términos de sobrevida.

## ANEXO 1. UNIDADES DE MASTOLOGÍA PARTICIPANTES

Hospital Italiano de BA central y SJ	001
Hospital Fernández	002
Instituto Cemic	003
Istituto Roffo	004
Hospital Posadas	005
Hospital Perrupato Mendoza	006
Hospital Español de Bs As	007
Hospital Santojanni	008
CEMAFE, Santa Fe	009
Hospital Penna	010
Hospital Italiano de La Plata	011
Sanatorio Allende de Córdoba	012

## REFERENCIAS

- Al-Shamsi, H.O. et al. (2020) 'A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group', *The Oncologist*, pp. e936–e945. doi:10.1634/theoncologist.2020-0213.
- de Azambuja, E. et al. (2020) 'Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis', *ESMO open*, 5(5), p. e000947.
- Curigliano, G. et al. (2020) 'Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic', *Breast*, 52, pp. 8–16.
- Gasparri, M.L. et al. (2020) 'Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: An international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST)', *Breast*, 52, pp. 110–115.
- Joseph, A.O. et al. (2020) 'Coronavirus outbreak: Reorganising the breast unit during a pandemic', *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 46(6), pp. 1176–1177.
- Karamitrousis, E., Lontos, M. and Tsoukalas, N. (2020) 'Cancer Patients and Oncology Clinical Practice in COVID-19 Pandemic', *Forum of Clinical Oncology*, pp. 1–2. doi:10.2478/fco-2019-0019.
- Kawate, T. et al. (2021) 'Recommendations for the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic from the Japan Breast Cancer Society', *Breast Cancer*, pp. 247–253. doi:10.1007/s12282-020-01214-9.
- Kuderer, N.M. et al. (2020) 'Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study', *The Lancet*, 395(10241), pp. 1907–1918. Soc. Arg. Mastología. Available at: <https://www.samas.org.ar/images/SAM-INFO-COVID-19.pdf> (Accessed: 12 March 2022).
- Facs.org Available at: COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care (Accessed: 12 March 2022).
- Pace, B.D. et al. (2020) 'Breast reconstruction and the COVID-19 pandemic: A viewpoint', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, pp. 1357–1404. doi:10.1016/j.bjps.2020.05.033.
- Romics, L. et al. (2021) 'A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland', *Breast*, 55, pp. 1–6.
- Smith, B.L. et al. (2020) 'A system for risk stratification and prioritization of breast cancer surgeries delayed by the COVID-19 pandemic: preparing for re-entry', *Breast Cancer Research and Treatment*, pp. 515–524. doi:10.1007/s10549-020-05792-2.
- Website (no date). Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/.pdf>.

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Te quería preguntar, porque vi que había algunos casos de carcinoma in situ, si la primera recomendación que vino en las Guías Españolas, que fueron las primeras, en donde indicaban que había que hacer tratamiento hormonal y postergar la cirugía ¿Eso se realizó?

**Dra. Valerio:** No se hizo más en esas pacientes puntuales. De hecho nosotros no las terminamos excluyendo, pero habíamos aclarado que era para tumores que fueran invasores. Los terminamos incluyendo porque no era un número despreciable, pero la modificación fue la misma. Las que tenían indicación quirúrgica hicieron su cirugía conservadora y las que se las consideraba de bajo riesgo y no querían exponerse al tratamiento quirúrgico se les propuso la hormonoterapia, dentro de esa duplicación de las indicaciones.

**Dr. Cassab:** Otra de las cosas que vi es que hubo una igualdad en cuanto a estadio, con respecto a otras épocas “no COVID”, pero yo creo que es porque es el poco tiempo, es la primera parte. En la primera parte no tenemos un cambio de estadio. Esto fue tomado en la época del aislamiento social, preventivo y obligatorio.

**Dra. Valerio:** Exacto, fue al principio.

**Dr. Cassab:** Esto no se continuó, no vieron que pasó en el 2021 y a comienzos del 2022.

**Dra. Valerio:** Lo que nos planteamos es en algún momento volver a hacer una tercera encuesta en la cual pudiéramos ver la evolución de esas pacientes. Pero para eso habría que tener un grupo control. Eso será a futuro.

**Dr. Cassab:** Nosotros sí notamos que después del año, donde no se hacían los controles, encontramos casos un poquito más avanzados que llegaban al hospital.

**Dra. Calvo:** Agregó a lo que dijo la Dra. Valerio recién, que tenemos un trabajo que ya está presentado de la Dra. Taboada que terminó este año, el Metropolitano, que justamente lo que evalúa es eso, los tres periodos, antes, durante y después del COVID, para evaluar cómo fue el impacto de hacer o no hacer la mamografía y el tamizaje en ese tiempo, si eso pudo determinar un impacto sobre el pronóstico de las pacientes. Por supuesto, es un seguimiento corto, hay que ver qué pasa más adelante.

**Dra. Valerio:** Claro, pero ese trabajo es de pacientes seleccionadas del hospital, no es multicéntrico.

**Dra. Calvo:** Sí, no es la respuesta exacta a su pregunta, pero apunta a investigar eso.

**Dr. Cassab:** Muchas gracias a todos, terminamos la última sesión del año y los esperamos el próximo, felices fiestas y buen comienzo de año para todos.

## SESIÓN CIENTÍFICA

Paola Spuri<sup>1,2\*</sup>,  
 Natalia Bonansone<sup>3</sup>, Nilda Real<sup>4</sup>,  
 Germán Rizzo<sup>4</sup>, Mercedes  
 Maure<sup>5</sup>, Susana Ciani<sup>5</sup>, Cristina  
 Monge<sup>5</sup>, Paula Valdemoro<sup>5</sup>,  
 Carlos Gamarra-Luques<sup>6,2</sup>,  
 Silvana Perelló<sup>7</sup>, Leonardo  
 Ciocca<sup>8</sup>, Soledad Gomez Guash<sup>9</sup>,  
 Walter Villalobos<sup>4</sup>

## Eficacia de anastrozol como endrocrinoterapia neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, estadios II y III.

### RESUMEN

La terapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA) representa una estrategia terapéutica en pacientes con tumores RE+ y HER2-. Estudios recientes han demostrado que los tratamientos con IA tienen una eficacia similar a la quimioterapia convencional, aunque presentan significativamente menos efectos adversos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia del tratamiento neoadyuvante con IA utilizando la determinación de Ki67, la respuesta tumoral, la respuesta patológica completa y el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador como indicadores de respuesta. En 32 pacientes se observó que la administración de anastrozol neoadyuvante por 24 semanas, determinó una franca respuesta evidenciada por la disminución del tamaño tumoral reduciendo el estadio clínico en un 56% de las pacientes, lo que permitió aumentar la tasa de cirugías conservadoras de mama a un 77%. La ausencia del RP inicial, resultó un indicador de una mala respuesta al tratamiento. Todas las pacientes con la variedad histológica lobulillar clásica, tuvieron una reducción significativa del tamaño tumoral luego del tratamiento con IA.

### Palabras clave

Cáncer de mama. Endrocrinoterapia neoadyuvante. Inhibidores de aromatasas neoadyuvante.

1. Área de Mastología, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
2. Docente Facultad de Ciencias Médicas, Univ. Nacional de Cuyo. Ciudad Universitaria, Parque Gral. San Martín, Mendoza, Argentina.
3. Serv. de Imágenes, Fund. Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN), Garibaldi 405, Mendoza, Arg.
4. Serv. de Oncología, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
5. Serv. de Anatomía Patológica e Inmunohistoquímica, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
6. Inst. de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU) –UN Cuyo – CCT Mendoza CONICET. Av. Ruiz Leal s/n, Parque General San Martín, Mendoza, Arg.
7. Inst. de Medicina Complementaria: Medicina China y Medicina Ayurveda. Av. José Vicente Zapata 132, 3° 16°, Mendoza, Arg.
8. Serv. de Ginecología. Área de Mastología. Htal. Italiano de Mendoza
9. Serv. de Ginecología. Área de Mastología. Htal. Municipal de Chivilcoy. Provincia de Bs.As.

Correo electrónico:  
 paolaspuri@yahoo.com.ar (+54 92613609981)

Abreviaturas:

EN: Endrocrinoterapia neoadyuvante.

IA: inhibidores de la aromatasas.

RE: receptor de estrógeno.

RP: receptor de progesterona.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

RPC: respuesta patológica completa.

PEPI: Preoperative Endocrine Prognostic Index.

## ABSTRACT

The neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors (AI) represents a novel therapeutic strategy in patients with ER+ and HER2- tumors. Recent studies demonstrated that treatments with AI have a similar efficacy than conventional chemotherapy, although its significantly reduced adverse effects. The goal of the present study was to evaluate the neoadjuvant treatment efficacy using the AI anastrozole. The Ki67 levels determination, tumoral responses, complete pathologic responses and percentage of conservative surgery treatments are considered as indicators of response to treatment. In 32 patients, the administration of anastrozole for 24 weeks was observed to determine a frank response evidenced by decrease in tumor size, decreasing the clinical stage in 56% and increasing the ratio of breast conservative surgeries in 77%. The PR (-), was identified as tumoral marker related to treatment poor response. Into the classical lobular histological variant, all the treated cases evidenced a significant tumor size reduction.

## Key words

Breast cancer. Neoadjuvant endocrine therapy. Neoadjuvant aromatase inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, en la cual el 60 al 80% de los casos expresan receptores hormonales de estrógeno o progesterona.<sup>1</sup> Aquellas pacientes que al momento del diagnóstico presentan estadios localmente avanzados reciben quimioterapia neoadyuvante sin que existan marcadores biológicos predictivos de eficacia o resistencia al tratamiento. Se define biomarcador o marcador biológico como aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

El objetivo de la terapia neoadyuvante es: convertir en operables carcinomas que inicialmente no lo son, aumentar la tasa de cirugías conservadoras, evaluar la respuesta clínica, el nivel de biomarcadores y valorar el índice de respuesta patológica completa (RPC).<sup>2,3</sup>

La asociación de RPC con la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general en cáncer de mama RE + / HER2- después de la terapia sistémica neoadyuvante es relativamente baja en comparación con los otros dos subtipos de cánceres de mama, como son los tumores triple negativo y HER2 +.<sup>4,5</sup>

La EN con inhibidores de la aromatasas representa una estrategia terapéutica útil en pacientes con tumores RE (+) y HER2 (-).<sup>6</sup> Estudios recientes realizados en pacientes postmenopáusicas con dicho perfil molecular, han demostrado que los tratamientos neoadyuvantes con IA tienen una eficacia similar a la quimioterapia convencional, presentando significativamente menor efectos adversos.<sup>7</sup>

Las pacientes con carcinomas con altos niveles de expresión de RE, con un score de Allred  $\geq 6$  que reciben EN tienen una significativa tasa de conversión a cirugía conservadora y mejor respuesta clínica, comparadas con aquellas que reciben quimioterapia neoadyuvante.<sup>8</sup>

Otro indicador diagnóstico y de respuesta al tratamiento es la proteína nuclear Ki67, detectada por inmunohistoquímica, siendo actualmente el marcador más utilizado para estimar la proliferación de células tumorales.<sup>9</sup> El nivel de Ki 67 posneoadyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos, es un factor pronóstico independiente de sobrevida libre de recaída, siendo además marcador de sensibilidad o resistencia a la EN.<sup>10</sup>

Se ha sugerido un puntaje Ki67 mayor de 10% después de 2 o 4 semanas de terapia endocrina como un punto de corte para la identificación temprana de pacientes no respondedores y con mayor riesgo de recaída.<sup>10-13</sup>

Los valores dinámicos de Ki67 son fundamentales para la evaluación de la respuesta durante el tratamiento con EN y para la confección del índice de pronóstico endocrino preoperatorio (Score PEPI, acrónimo del inglés preoperative endocrine prognostic index). Este indicador combina el nivel de Ki67 con el estado de RE, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios en la muestra quirúrgica después de finalizada la EN, y se le atribuye un valor predictivo para calcular la sobrevida libre de recaída.<sup>12-14</sup>

Los estudios de plataforma genómica ofrecerán datos importantes para la selección de pacientes que se beneficiarán con EN. Hasta el momento sólo está validada para neoadyuvancia con endocrinoterapia la prueba de 21-genes mediante el estudio TransNEOS en mujeres postmenopáusicas con ganglios negativos.<sup>15</sup>

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los valores dinámicos de Ki67, la respuesta tumoral, respuesta patológica completa (RPC) y la tasa de tratamiento quirúrgico conservador luego de la endocrinoterapia neoadyuvante como única terapia; en pacientes postmenopáusicas con estadios II-III, receptores hormonales positivos y HER2 negativos.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño:

El presente trabajo representa un estudio epidemiológico experimental, analítico de tipo intervencional de los resultados obtenidos con anastrozol como endocrinoterapia neoadyuvante, realizado en el Hospital Regional Diego Paroissien, Maipú, provincia de Mendoza. El estudio se desarrolló desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019, contando con la aprobación previa del comité de docencia e investigación del Hospital y con el consentimiento informado de las pacientes.

Todas las pruebas de hipótesis se informaron utilizando valores de p de dos colas, y los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Las características clínicas y patológicas de los pacientes se informaron de forma descriptiva. Las variables continuas se resumieron como mediana y desviación estándar. Las variables categóricas se informaron como números y proporciones (porcentaje), utilizando la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

### Pacientes:

Se reclutaron para el estudio 34 pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama en estadio clínico T2-3 y N0-1-2, RE altamente positivo con un score de Allred igual o mayor de 6 y HER2-

Dos (2) pacientes salieron de protocolo por falta de respuesta clínica y valor de Ki67 mayor al 10% al realizar la segunda core biopsy a las 4 semanas de iniciado el tratamiento con EN.

### Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico con aguja gruesa de cáncer de mama invasor.
- Ninguna evidencia de metástasis a distancia.
- Ningún tratamiento previo de quimioterapia o endocrinoterapia.
- Performance status 0-3 (Eastern Cooperative Oncology Group scale. (Tabla 1)
- Pacientes postmenopáusicas verificado por:
  1. antecedente de ooforectomía quirúrgica bilateral o
  2. sin menstruaciones espontáneas  $\geq 1$  año o

3. sin menstruación durante <1 año con niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol en rango de postmenopáusicas, de acuerdo con los estándares institucionales

- Determinación inmunohistoquímica del RE con un score de Allred  $\geq 6$  (Tabla 2). Si no se informa una puntuación de Allred en el informe de patología de diagnóstico, la positividad de RE >66% de las células es elegible. Si la positividad de RE es  $\leq 66\%$ , se necesita la intensidad de la tinción (débil, intermedia, fuerte) para calcular la puntuación de Allred para determinar la elegibilidad.
- Determinación inmunohistoquímica de HER2 negativo.
- Adecuada funcionalidad hepática y renal.
- Consentimiento informado escrito.

**Tabla 1: Escala ECOG (valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía).**

<b>ECOG 0</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
<b>ECOG 5</b>	Fallecido.

**Tabla 2: Escala de Allred (basado en las características de la inmunohistoquímica para el receptor de estrógenos (RE)).**

<b>Puntaje por tinción (PT)</b>	<b>Puntaje por intensidad (PI)</b>
0: 0% de células RE positivas.	0: No se observa tinción.
1: <1% de células RE positivas.	1: Tinción de intensidad leve.
2: 1-10% de células RE positivas.	2: Tinción de intensidad moderada.
3: 11-33% de células RE positivas.	3: Tinción de intensidad fuerte.
4: 34-66% de células RE positivas.	
5: 67-100% de células RE positivas.	

*Score de Allred = PT + PI*

**Criterios de exclusión:**

- Tumores menores a 2 cm.
- Diagnóstico de carcinoma inflamatorio.
- Enfermedad psiquiátrica sin acompañante terapéutico.

La evaluación pre y post tratamiento debió incluir una determinación completa del Estadio, que comprendió los siguientes estudios complementarios:

- mamografía y ecografía bilateral.
- RMN mamaria con gadolinio.
- biopsia mamaria y de ganglios axilares sospechosos (core biopsy).
- marcación con clips de la lesión tumoral y ganglios.
- estudio inmunohistoquímico (RE, RP, HER2 y Ki67).
- Rx de tórax.
- Ecografía hepática.
- TAC toraco-abdominal para estadios III
- Centellograma óseo total.
- Ecocardiograma.
- Exámenes hematológicos completos.
- Densitometría ósea.

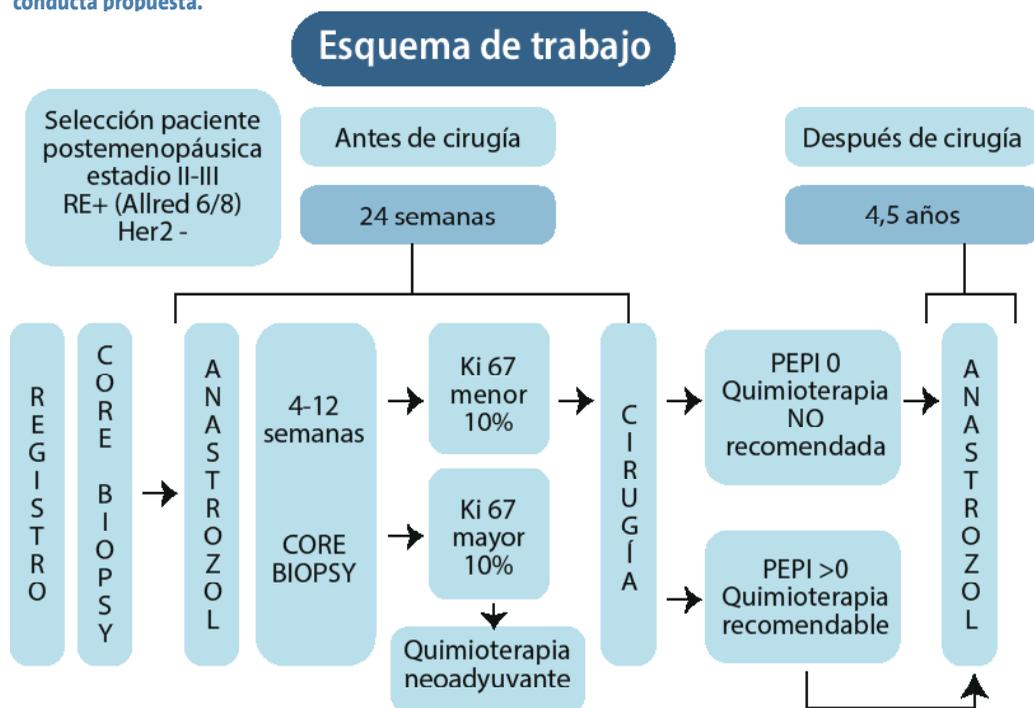
**Tratamiento y criterios de respuesta**

Para la realización del trabajo se utilizó un IA ya que estos fármacos han demostrado superioridad frente al tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas<sup>16-28</sup> y se eligió anastrozol ya que el estudio Z1031 ha demostrado igual eficacia entre anastrozol, letrozol y exemestano para la instancia de terapia neoadyuvante.<sup>29</sup> Se decidió que la duración del tratamiento neoadyuvante para las pacientes respondedoras con anastrozol fuese de 6 meses (24 semanas).

El esquema de trabajo al que se sometió cada paciente se presenta en la Figura 1.

Luego del diagnóstico inmunohistoquímico se comenzó con la endocrinoterapia neoadyuvante propiamente dicha, para lo cual se les indicó a las pacientes anastrozol 1 mg/día vía oral. A todas las pacientes incluidas en el estudio se les colocó al momento de la primera o segunda core biopsy, un clip intratumoral y un clip en ganglios con sospecha de metástasis o con confirmación de metástasis en la core biopsy.

**Figura 1: Presentación esquemática del tratamiento, criterios de respuesta y conducta propuesta.**



Se evaluó la actividad antitumoral a las 4 y/o 12 semanas con la realización de una segunda core biopsy bajo guía ecográfica y posterior determinación de Ki67, y para continuar en el protocolo las pacientes debían presentar valores de Ki67 por debajo del 10%. En esa segunda biopsy también se tomó registro de las medidas de la lesión por ecografía junto con el examen mamario. En los casos que la colocación previa del clip no se hubiese realizado, se procedió a la colocación en ese momento.

Las pacientes que a las 4 semanas no obtuvieron una reducción del Ki67 por debajo del 10% pero que sí evidenciaron una disminución del tamaño tumoral por la clínica y la ecografía, prosiguieron con la toma del anastrozol y a las 12 semanas se les realizó una tercera core biopsy para una nueva determinación de Ki67. Las pacientes que a las 12 semanas no obtuvieron una reducción del Ki67 salieron del protocolo y pasaron a quimioterapia neoadyuvante.

Si a las 4 o 12 semanas hubo una reducción del Ki67 por debajo del 10%, se continuó con la endocrinoterapia hasta completar las 24 semanas. Luego de las 24 semanas de endocrinoterapia preoperatoria se realizó mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética mamaria con gadolinio y posterior tratamiento quirúrgico, con biopsy del ganglio centinela para aquellas pacientes que presentaron clínicamente y ecográficamente una evaluación negativa de la axila

postneoadyuvancia aunque hubiesen presentado metástasis previa al tratamiento.

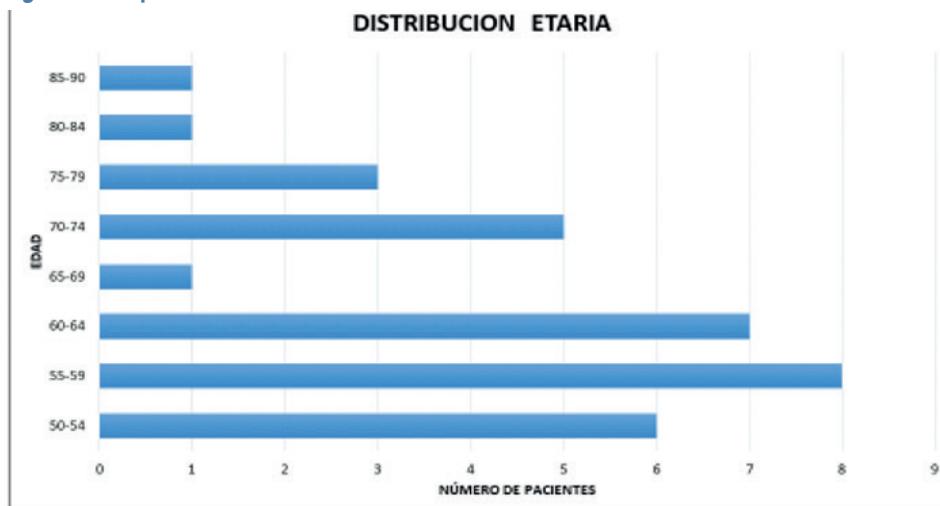
Luego de la cirugía se calculó el score de PEPI (Tabla 3) para evaluar la terapia adyuvante a seguir. Cuando se obtuvo PEPI 0 (tamaño tumoral menor de 5 cm, N0, Ki67 menor de 3%, conservación de la expresión de RE) la paciente no recibió quimioterapia y continúa endocrinoterapia adyuvante hasta completar 5 años de anastrozol. Cuando el score de PEPI fue mayor a cero, se recomendó realizar quimioterapia adyuvante y luego anastrozol hasta completar 5 años.

**Tabla 3: Escala de PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index).**

Marcador	Estadificación	Puntos relacionados al RFS	Puntos relacionados al BCS
Tamaño tumoral	T 1/2	0	0
	T 3/4	3	3
Estado ganglionar	Negativo	0	0
	Positivo	3	3
Nivel de Ki67	0-2,7%	0	0
	>2,7-7,3%	1	1
	>7,3-19,7%	1	2
	>19,7-53,1%	2	3
	>53,1%	3	3
Escala de Allred	0-2	3	3
	3-8	0	0

RFS: Relapsed free Survival; BCS: Breast Cancer-specific Survival

**Figura 2A: Grupo etario.**

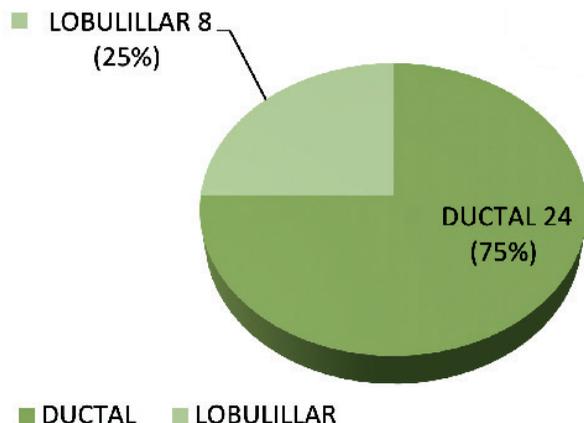


## RESULTADOS

En total, 32 pacientes fueron evaluables luego de recibir anastrozol por 24 semanas y ser intervenidas quirúrgicamente.

La edad promedio de las pacientes fue de  $63,44 \pm 9,88$  años con un rango de 50 a 91 años. (Figura 2A)

Figura 2B: Tipo histológico predominante.

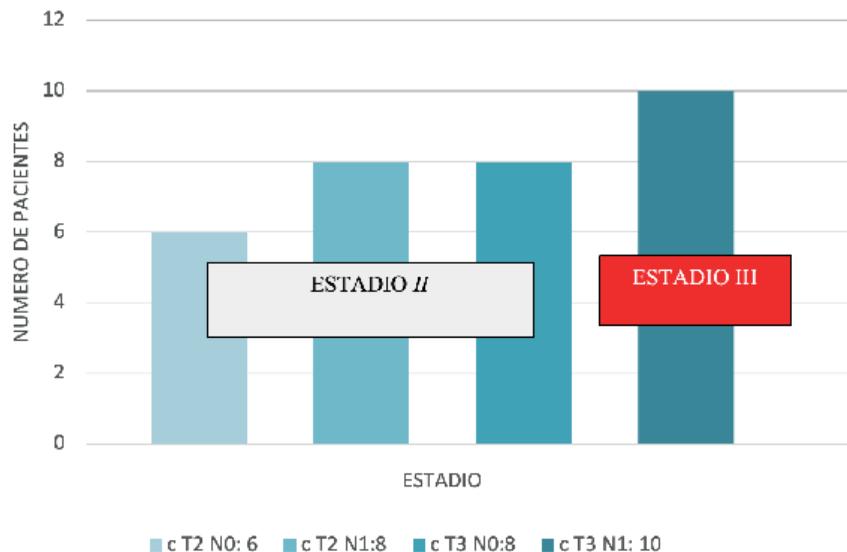


El tipo histológico predominante fue carcinoma ductal 75% (n=24) y carcinoma lobulillar 25% (n=8). (Figura 2B)

En cuanto al tamaño tumoral, antes de comenzar con la terapia endocrina neoadyuvante el tamaño promedio tumoral fue de  $5,12 \pm 0,31$  cm, con un rango comprendido entre 3 a 10 cm; correspondiendo 22 pacientes al estadio II (68,75%) y 10 pacientes al estadio III (31,25%). (Figura 3)

Un total de 18 pacientes (56%) presentaron evidencia de metástasis ganglionares confirmadas mediante core-biopsy.

Figura 3: Estadio clínico inicial



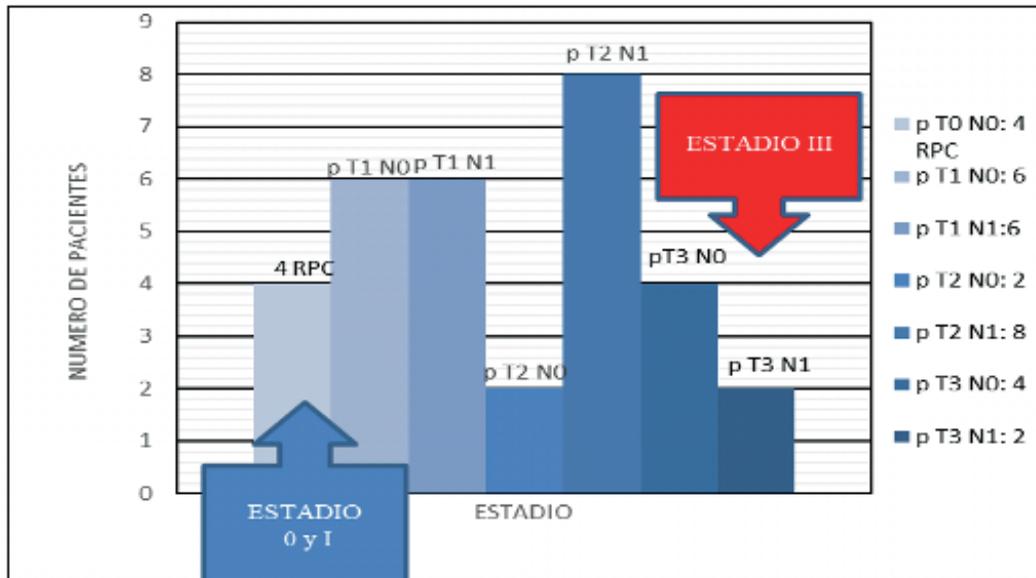
### Disminución del estadio clínico

Luego de la terapia neoadyuvante por 24 semanas, lo más representativo fue la disminución del tamaño tumoral mamario, la cual fue mayor del 50% en 16 pacientes (50%) y dentro de este grupo 4 pacientes con RPC (12,5%).

La respuesta a nivel ganglionar fue escasa, de las 18 pacientes con metástasis axilar solo 2 (6,25%) obtuvieron respuesta patológica completa ganglionar.

La sumatoria del porcentaje total de disminución del estadio fue de 56%. Esta disminución del estadio fue producto de la conversión a estadio 0 y I en 10 pacientes (31%), y la disminución del Estadio III en un 25% (de 31,25 a 6,25%) (Figura 4)

Figura 4: Estadios Posneoadyuvancia



### Respuesta tumoral, valor inicial y dinámica de Ki67

El valor porcentual de Ki67 inicial promedio fue de 13,3% (DS  $\pm$  1,7), con un rango entre 3% a 35%. A las 4 semanas luego de realizar la segunda biopsia, el valor promedio de Ki67 fue de 7,5% (DS  $\pm$  0,6) con un rango entre 1% a 15%. Al finalizar el tratamiento el valor promedio de Ki 67 fue de 8,5% (DS  $\pm$  1,1) con un rango de 1% a 30%. (Figura 5 A) Las pacientes con variedad histológica lobulillar presentaron a las 4 semanas una disminución mayor del promedio de Ki67:  $\rightarrow$  6,4% (DS  $\pm$  1,3) en comparación con la variedad ductal 8,0% (DS  $\pm$  0,7). Por otro lado en las pacientes con falta de expresión del RP se observó a las 4 semanas escasa disminución promedio del Ki67: 11,4% (DS  $\pm$  1,0) Los aumentos de Ki 67 al final del tratamiento se observaron sobre todo en la paciente con variedad histológica de carcinoma lobulillar pleomórfico y pacientes sin expresión de RP. Las pacientes con un valor de Ki67 < 15% fueron 18 y las pacientes con un valor de Ki67  $\geq$ 15% fueron 14. (Figura 5 B)

Figura 5 A: Dinámica del Ki67 durante el tratamiento.

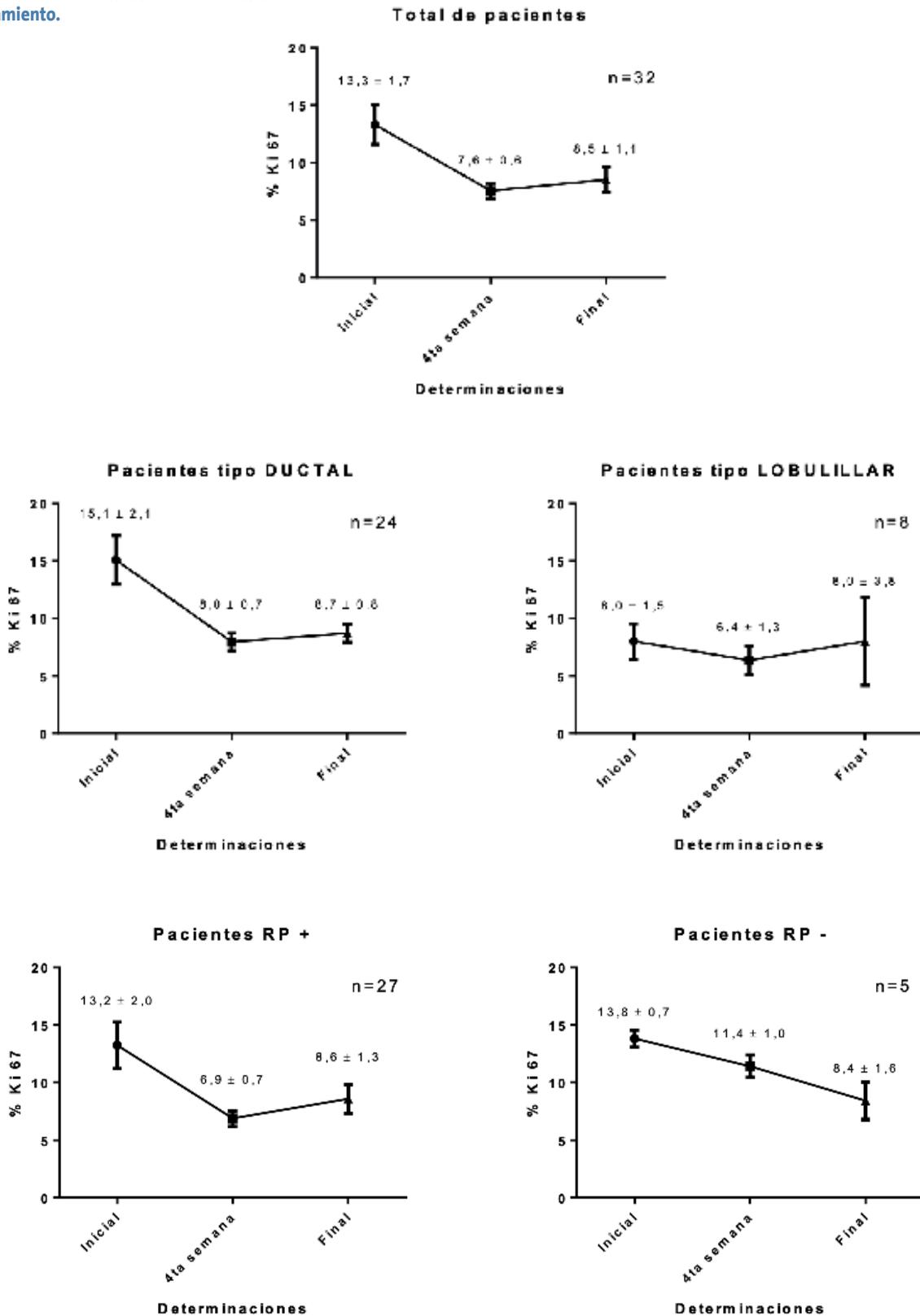
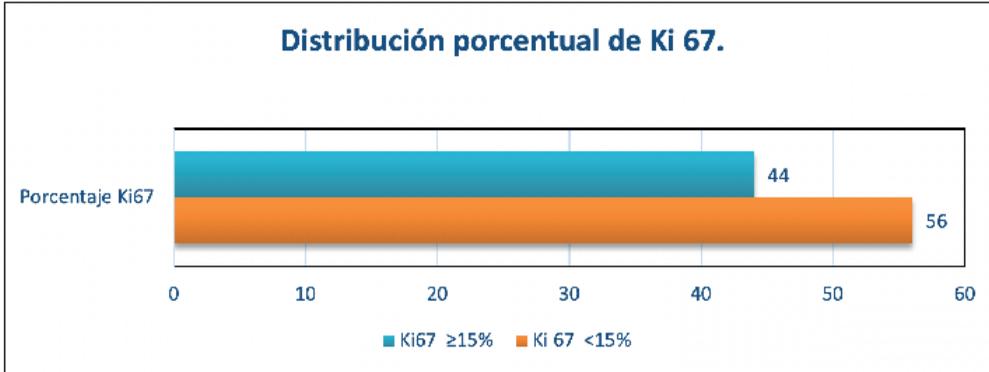


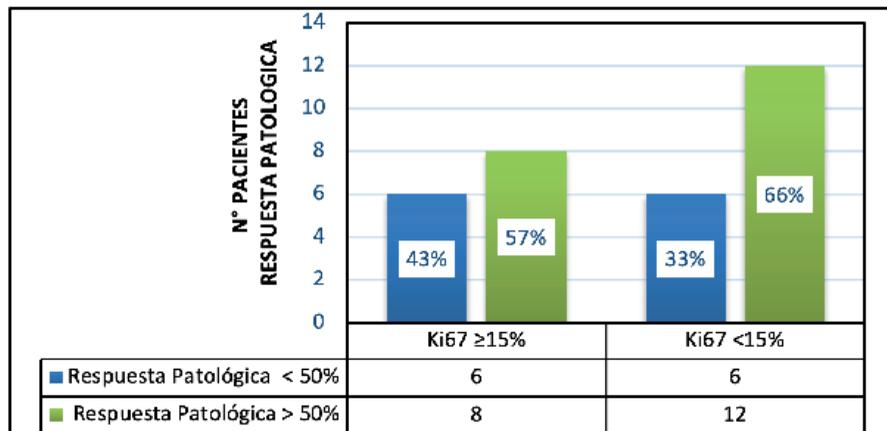
Figura 5 B: Distribución porcentual de Ki 67.



La respuesta patológica tumoral se evaluó de acuerdo al tamaño del tumor residual, entendiéndose por buena o mala respuesta a una respuesta patológica del tamaño del tumor mayor o menor del 50% respectivamente.

El grupo con Ki67 inicial < 15% obtuvo una buena reducción del tamaño tumoral en 12 pacientes (67%). Mientras que las pacientes con un Ki67 inicial > 15%, obtuvieron una buena reducción del tamaño tumoral en 8 (57%) con un valor de p no significativo. (Figura 6)

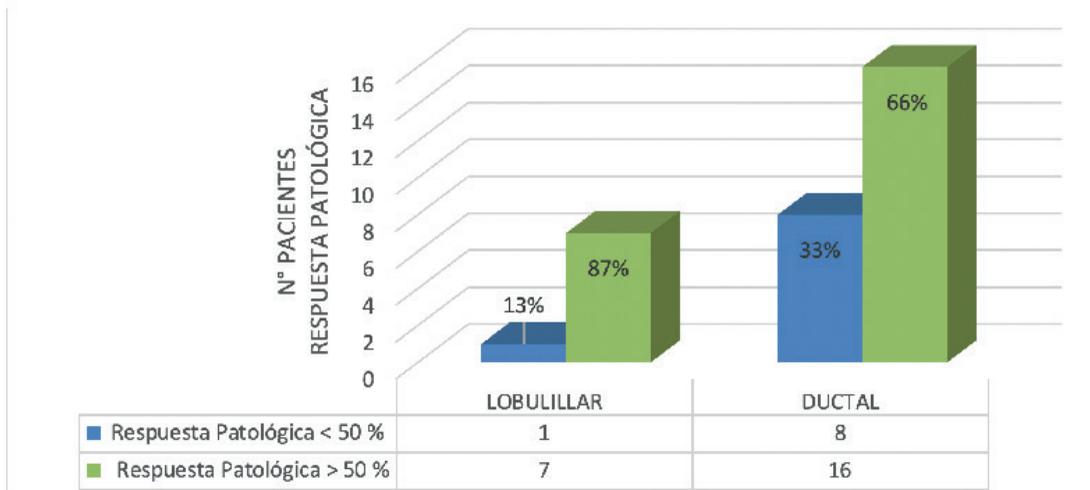
Figura 6: Valor de Ki67 inicial y respuesta patológica tumoral.



**Tipo histológico y respuesta tumoral**

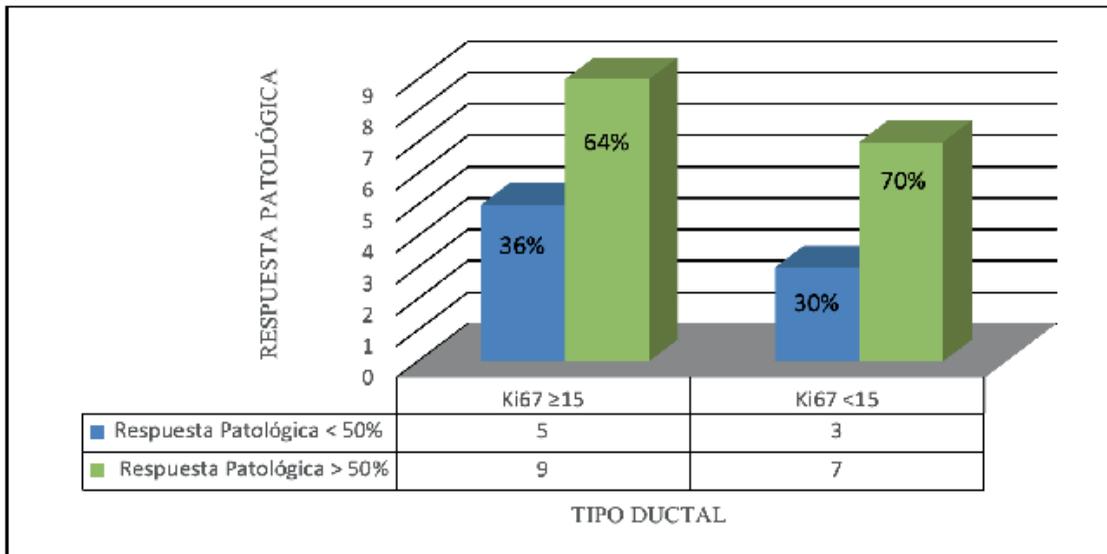
Todos los tipos histológicos lobulillares tuvieron un Ki67 de inicio menor de 15% y una reducción del tamaño tumoral en 7 de los 8 casos (87,5%). El único caso de carcinoma lobulillar en que no hubo reducción del tamaño tumoral resultó ser un carcinoma lobulillar pleomórfico en el estudio histológico de la pieza operatoria (Figura 7).

**Figura 7: Tipo histológico y respuesta patológica tumoral.**



Dieciséis de los 24 pacientes con carcinomas ductales (67%), tuvieron una respuesta patológica >50% del tamaño tumoral y una respuesta patológica <50% en 8 pacientes (33%), sin asociación significativa con los valores de Ki67. (Figura 8)

**Figura 8: Ca. Ductal y Ki 67 inicial.**



**Receptor de progesterona**

Ochenta por ciento de las pacientes que expresaron RP tuvieron una disminución del tamaño tumoral (16 de 20 pacientes). Se observó que las pacientes con RP (-) o menor del 20% (low), obtuvieron una disminución del tamaño tumoral en un 33%: sólo 4 de 12 pacientes. Este factor resultó significativo de riesgo con un valor de  $x^2 = 6,75$  y  $p=0,0094$ . (Figura 9A). Si analizamos el grupo de RP y lo dividimos en RP (-) y RP-low o menor del 20%, observamos que las pacientes

sin expresión de RP obtienen menor respuesta patológica tumoral en comparación con los que expresan mínimo porcentaje de expresión de RP con un valor de  $x^2 = 1,6$  y  $p=0,77$  no significativo. (Figura 9B)

Figura 9A: RP y respuesta patológica tumoral.

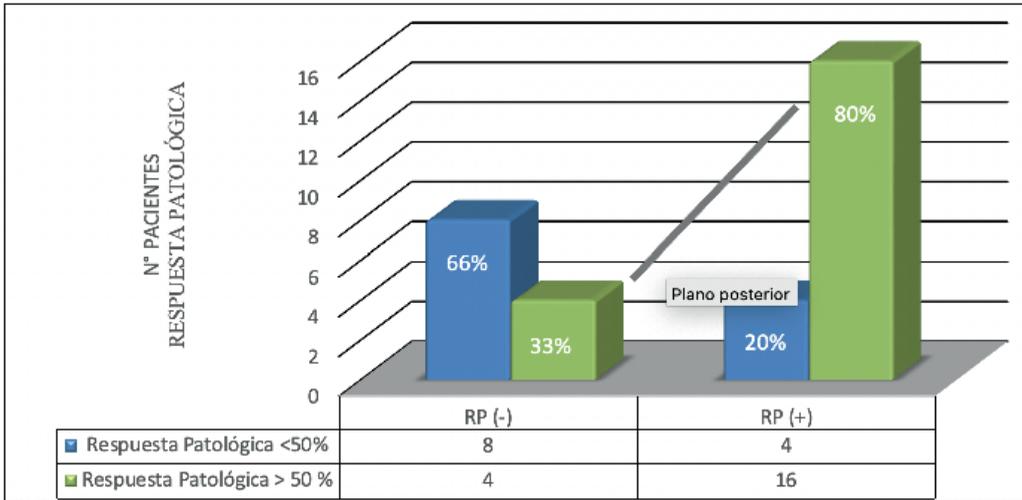
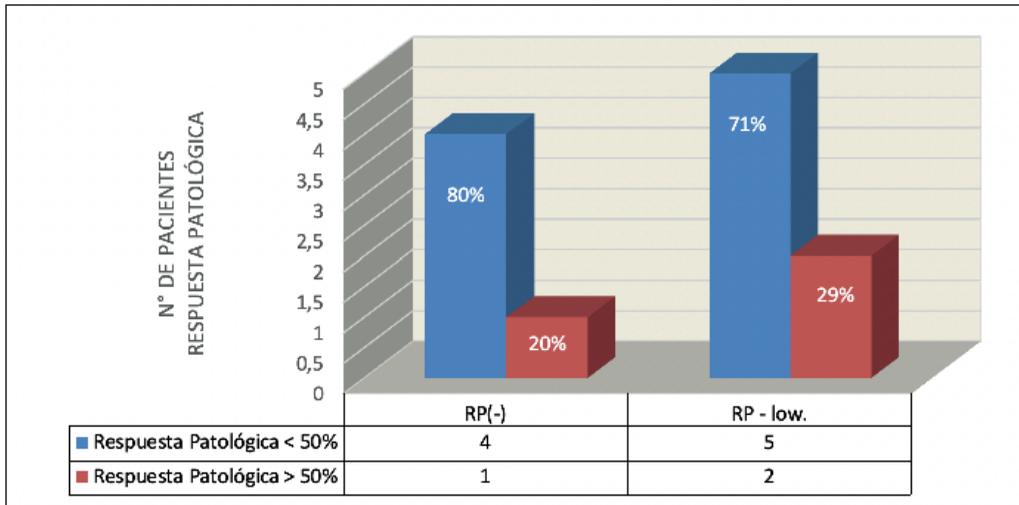


Figura 9B: Respuesta patológica tumoral en pacientes RP (-) y RP-low



### Tratamiento quirúrgico

De las 32 pacientes incluidas en el estudio solamente 6 (19%) tenían tumores iguales o menores de 3 cm antes del tratamiento con EN y 26 (81%) pacientes tenían tumores de 4 cm o más con indicación de mastectomía. De esas pacientes 26 pacientes que inicialmente requerían una cirugía radical, se convirtieron a cirugía conservadora 20 pacientes (77%). En las 6 pacientes (19%) que debieron someterse

a mastectomía, dos (2) tuvieron reconstrucción mamaria inmediata con prótesis. Las pacientes que no se reconstruyeron fue debido a la falta de acceso a las prótesis. (Figura 10 y 11)

Se realizó ganglio centinela marcado con Tecnecio 99 y azul patente, en las pacientes con axila clínicamente negativa posneoadyuvancia (ex. Clínico + ecografía axilar).

Figura 10: Tamaño tumoral pre y pos tratamiento.

### Tamaño del Tumor

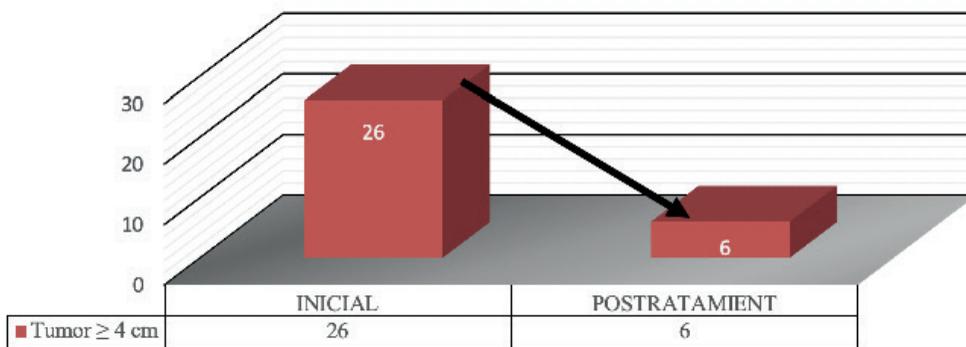
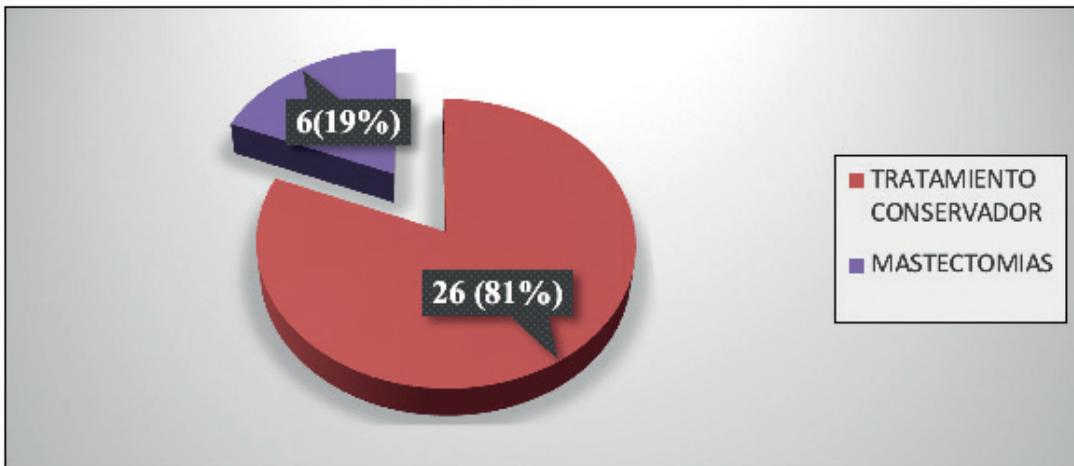


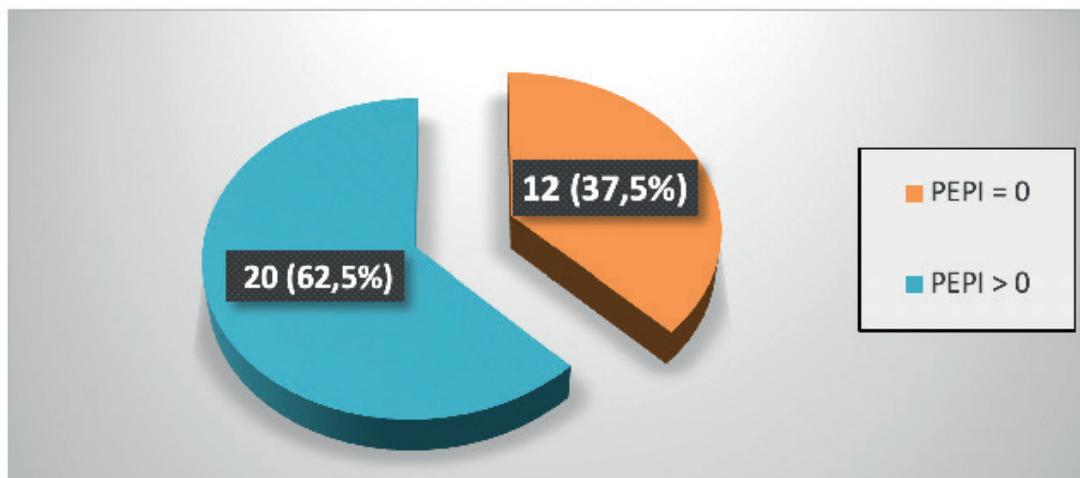
Figura 11: Tratamiento quirúrgico.



### Score de pepi en pieza operatoria

En la evaluación de la pieza operatoria el score de PEPI =0 se obtuvo en 12 pacientes (37,5%), por lo tanto estas pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante y continúan actualmente con anastrozol adyuvante y seguimiento oncológico. (Figura 11)

Figura 11: SCORE PEPI



### Variaciones inmunohistoquímicas en pieza operatoria

Comparando los resultados iniciales de inmunohistoquímica, no hubo cambios en el estudio final de la pieza quirúrgica con la expresión de los RE. Los RP se negativizaron en 4 pacientes y se expresaron en otras 4 pacientes que inicialmente eran negativas.

### Pacientes fuera de protocolo

Las 2 pacientes que salieron del protocolo por falta de respuesta clínica, imagenológica y persistencia de Ki67 >10%, fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante con una reducción significativa del tamaño tumoral.

## DISCUSIÓN

La endocrinoterapia neoadyuvante utilizando IA se ha convertido en una estrategia útil para el cáncer de mama con RE+ y HER2-.<sup>16</sup> Un estudio aleatorizado, el Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) ha demostrado una eficacia similar de los IA versus la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama postmenopáusico con RE+ y HER2-, considerando la RPC y la tasa de cirugías conservadoras, presentando un número significativamente menor de eventos adversos.<sup>17</sup>

Sin embargo, los cánceres de mama con características clínicas agresivas, como el subtipo luminal B, responden menos a los tratamientos neoadyuvantes endocrinos y muestran una respuesta deficiente incluso a la terapia con IA neoadyuvante.<sup>17</sup> El subtipo luminal B es

aquel que expresa un elevado porcentaje de Ki67 y la falta de expresión del RP o un valor menor al 20% (score de Allred 1-2). Esta descripción se correlaciona con los hallazgos del trabajo realizado, en donde las pacientes que no tenían expresión del RP tuvieron una respuesta deficiente al tratamiento con anastrozol neoadyuvante. Kurozumi y col. describieron una puntuación PEPI modificada, incluida la expresión primaria del receptor de progesterona RP (PEPI-P), con una mejor correlación con la supervivencia específica al cáncer de mama y la supervivencia libre de recaídas que el índice PEPI solo.<sup>18</sup>

Tanto para el uso de quimioterapia como para la endocrinoterapia neoadyuvante no existen marcadores biológicos de respuesta o resistencia tumoral. El Ki67 es un marcador biológico muy accesible y ha sido muy cuestionado por la variabilidad de interpretación entre distintos patólogos (variabilidad inter-observacional) sin embargo, en los últimos años se ha convertido en un marcador biológico de uso difundido, ya que se expresa en los tejidos en proliferación en todas las fases del ciclo celular y está ausente en las células inactivas. Los resultados anunciados en la conferencia SABCS 2017 sugirieron que los niveles de Ki67 tanto al inicio como después de la terapia a corto plazo fueron predictores de eficacia. La utilización del nivel de Ki67 al inicio del tratamiento como herramienta predictiva es controvertida y necesita más confirmación.<sup>19-20</sup> En la población estudiada se observó poca diferencias de respuesta con el Ki67 inicial pero sí hubo diferencias en el Ki67 dinámico a las 4<sup>o</sup> semanas, sobre todo en las pacientes con tumores lobulillares y en aquellos con ausencia de RP. (Figura 5A)

En relación a la respuesta clínica observada, los resultados evidenciaron que un 56% de los pacientes respondió positivamente, aproximándose a los datos de la literatura la cual informa que los IA de tercera generación (letrozol, anastrozol, exemestano) muestran tasas de respuesta comprendidas entre el 37% a 76%. No obstante, es importante recalcar que se obtuvo una mayor tasa de cirugías conservadoras alcanzando un 77%, en contraste con la bibliografía consultada que reportó un rango entre el 36%-45%.<sup>21-22</sup>

La RPC es un marcador de buen pronóstico utilizado en las pacientes con tumores triples negativos y HER2+ sometidas a quimioterapia neoadyuvante. Pero en general, no se aplica a los tumores luminales RE+ donde según los estudios de Cortazar la RPC es baja entre un 7 a 16%. La endocrinoterapia neoadyuvante produce escasa RPC en los estudios publicados, lo que limita su uso como marcador biológico en estos casos.<sup>23</sup> En el estudio se registraron 4 pacientes (12,5%) con RPC

luego de 24 semanas de tratamiento. Ningún estudio ha demostrado fehacientemente la duración óptima de EN. Estudios no aleatorizados más recientes, sugieren que algunos tumores se beneficiarían de una mayor duración del tratamiento con EN (6 a 12 meses).<sup>24-27</sup>

Ellis y col. demostraron el papel predictivo del PEPI para la supervivencia libre de recaída (RFS) en el ensayo P024 y lo convalidaron en el ensayo independiente IMPACT.<sup>16-28</sup> Las pacientes con un puntaje PEPI igual a 0 (pT1 o pT2 - pN0 - Ki67  $\leq$  2.7% - conservación de la expresión de RE Allred  $>2$ ) tienen un riesgo bajo de recaída y pueden evitar la quimioterapia adyuvante, mientras que PEPI  $>0$  reconoce un mayor riesgo de recaída. Recientemente, el valor predictivo de PEPI se verificó en el estudio ACOSOG Z1031B. El estudio Z1031 fue un ensayo aleatorizado fase II con endocrinoterapia neoadyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ en estadio clínico II/III diseñado para determinar qué agente endocrino (anastrozol, letrozol o exemestano) o subconjunto de agentes debe recomendarse en función de las diferencias en las tasas de respuesta clínica después de 16 semanas de tratamiento. Sus resultados no mostraron diferencias significativas entre estos 3 tratamientos endocrinos en cuanto a la disminución de Ki67 después de 16 semanas de tratamiento o la tasa de PEPI=0.<sup>29</sup>

Una extensión de Z1031 (Z031B) examinó si las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ en estadio clínico II/III y un tumor Ki67  $>10\%$  después de 4 semanas de tratamiento con anastrozol o letrozol se beneficiarían de cambiar a quimioterapia neoadyuvante. Un segundo objetivo fue examinar los resultados a largo plazo en mujeres con un tumor Ki67  $\leq 10\%$  después de 4 semanas de EN y una puntuación PEPI = 0 al finalizar 16 semanas de EN que no recibieron quimioterapia adyuvante. En los resultados del ACOSOG Z1031B de los 35 pacientes que tenían indicación de quimioterapia neoadyuvante solo 2 experimentaron una RCP (5,7%, IC del 95%, 0,7% a 19, 1%). Después de 5,5 años de seguimiento, cuatro (3,7%) de los 109 pacientes con una puntuación de PEPI = 0 recayeron frente a 49 (14,4%) de 341 de los pacientes con PEPI  $> 0$  (PEPI=0 vs PEPI  $> 0$ ], 0,27, p=0,014, IC del 95%).

El ensayo IMPACT asignó al azar a las pacientes postmenopáusicas a tamoxifeno (20 mg diarios), anastrozol (1 mg al día) o la combinación de tamoxifeno y anastrozol durante 12 semanas antes de la cirugía, observando una mayor respuesta y tasa de cirugía conservadora en las pacientes con anastrozol. Otro de los objetivos del estudio IMPACT fue evaluar los cambios en el Ki67, después de 2 o 12 semanas

de EN encontrando que la supresión del marcador de proliferación Ki67 después de 2 y 12 semanas de tratamiento fue significativamente mayor con anastrozol que con tamoxifeno. Este hallazgo reflejó los del ensayo ATAC, donde se encontró que tanto la supervivencia libre de enfermedad como el tiempo hasta la recurrencia aumentaron significativamente con anastrozol en relación con tamoxifeno. El estudio IMPACT también demostró que los niveles altos de expresión de Ki67 después de 2 semanas de EN se asociaron con una menor supervivencia libre de enfermedad, lo que aumenta la posibilidad de que los cambios en los biomarcadores tumorales después de la exposición a corto plazo a EN puedan mejorar la capacidad para predecir resultados a largo plazo en pacientes individuales.

También se observó una mayor supresión del marcador de proliferación Ki67 después de 16 semanas de tratamiento neoadyuvante con un IA en relación con tamoxifeno en el estudio P024, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó letrozol (2,5 mg diarios) con tamoxifeno (20 mg diarios) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasor con receptores hormonales positivos que no fueron elegibles para cirugía conservadora de mama. Este estudio también evaluó mayor sobrevida libre de enfermedad en pacientes con valores de Ki67 < 10% luego de 4 semanas de tratamiento con letrozol.

El grupo cooperativo Alliance for Clinical Trials in Oncology diseñó un estudio clínico aleatorizado de fase III (ensayo ALTERNATE) en mujeres con cáncer de mama invasivo cT2-4 N0-3 M0 ER+/Her2- para evaluar una estrategia de tratamiento basada en biomarcadores evaluando los niveles de Ki67 después de 4 y 12 semanas de EN y la puntuación PEPI para identificar a las mujeres con bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad. Las estrategias de tratamiento bajo investigación en este ensayo son: (I) anastrozol administrado por vía oral 1 mg días 1-28 durante 6 ciclos de 28 días, cirugía, y luego anastrozol por vía oral 1 mg diario durante 4,5 años; (II) fulvestrant 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1 y 15 del primer ciclo de 28 días y luego el día 1 de los 5 ciclos restantes de ET neoadyuvante de 28 días; cirugía; fulvestrant día 1 de los primeros 18 meses después de la cirugía seguido de anastrozol por vía oral 1 mg al día durante 3 años; y (III) la combinación de anastrozol y fulvestrant empleando el mismo programa administrativo que en los brazos de agente único para la porción neoadyuvante; cirugía y luego fulvestrant día 1 de los primeros 18 meses post-cirugía y anastrozol por vía oral 1 mg al día durante 3 años. Se recomienda que las mujeres con tumor Ki67 >10% en la biopsia de mama después de 4 semanas (obligatorio) o 12 semanas (opcional) de EN cambien a quimioterapia

neoadyuvante. Además, se recomienda que las mujeres que hayan completado 6 meses de EN y que tengan pT3/4 o pN1-3 o Ki67 >2,7% de enfermedad residual en la cirugía reciban quimioterapia adyuvante de su elección (12). En el estudio presentaron PEPI=0 12 pacientes (37,5%) sin evidencias de recaídas hasta el momento con un escaso período de seguimiento (12 a 24 meses).

Las terapias sistémicas neoadyuvantes se asocian con la posibilidad de negativizar metástasis de los ganglios axilares, aunque las tasas de respuesta patológica completa (RPC) ganglionar difieren sustancialmente según el subtipo de tumor, siendo la tasa más alta en los cáncer de mama con receptor Her2 positivo y triple negativo. Sin embargo, en pacientes con tumores con RE positivos, la tasa es comparativamente más baja. Los datos obtenidos de RPC ganglionar del presente estudio también son bajos, con una tasa del 6,25% de negativización de la metástasis ganglionar en 2 de 18 pacientes sometidas a EN. Estos resultados son similares a los publicados en el estudio NEST fase III que tuvo como objetivo evaluar el impacto quirúrgico del tratamiento neoadyuvante y comparar las tasas de disección ganglionar axilar y el pronóstico en términos de supervivencia libre de recurrencia axilar, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) entre pacientes tratados con EN y quimioterapia neoadyuvante en mujeres premenopáusicas. La tasa de respuesta completa patológica axilar (RPC) fue significativamente mayor en el grupo con quimioterapia neoadyuvante (13,8% frente a 4,8%,  $p = 0,045$ ) que en el grupo EN. Con una mediana de seguimiento de 67,3 meses, 19 pacientes en el grupo quimioterapia neoadyuvante y 12 pacientes en el grupo EN informaron recidiva. ( $p = 0,077$ ), SLE (77,2% frente a 84,8%,  $p = 0,166$ ) y SG (97,5% vs. 94,7%,  $p = 0,304$ ) las tasas no difirieron significativamente entre los grupos. En la conclusión del estudio NEST la supervivencia no difirió significativamente, pero más pacientes con quimioterapia neoadyuvante podrían evitar la disección ganglionar axilar,<sup>30</sup> respaldando las directrices del consenso internacional de la ASCO y St. Gallen.<sup>31-32</sup>

Una observación hipotética interesante sería si pudiésemos contar con los medios para realizar Oncotype DX en estas pacientes mayores de 50 años y sin metástasis ganglionar, el 85% aproximadamente tendrían un RS < 25; o sea sin un beneficio absoluto para recibir quimioterapia y solamente el 15% tendría un RS >26 las cuales se beneficiarían de recibir quimioterapia. "Trabajo presentado en ASCO 2018 por Sparano, autor de TAILORx". Otros estudios han demostrado una correlación entre los resultados bajos del Recurrence Score (RS <18) y una mayor probabilidad de respuesta a la terapia hormonal neo-

adyuvante.<sup>33-34</sup> En un estudio de 43 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE +, RP + que recibieron tamoxifeno o anastrozol neoadyuvante durante cuatro meses, la tasa de respuesta clínica [RC + PR (respuesta parcial)] fue del 64%, 31%, y 31% para pacientes con RS <18, RS 18-30 y RS ≥ 31, respectivamente.<sup>33</sup> En otro estudio de 64 mujeres con cáncer de mama RE + que recibieron 16-24 semanas de exemestano neoadyuvante, la tasa de respuesta clínica fue del 59% para pacientes con RS <18 y del 20% para pacientes con RS ≥ 31 (p = 0,015). Las tasas de cirugía conservadora fueron del 91% con RS <18 y del 47% con RS ≥ 31 (p = 0,003).<sup>34</sup> El estudio TransNEOS, un estudio traslacional del New Primary Endocrine-therapy Origination Study (NEOS), validó Onotype DX en neoadyuvancia con endocrinoterapia y evaluó si los resultados del Score de recurrencia pueden predecir la respuesta clínica al letrozol neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas RH (+) Her2 (-) con ganglios negativos. El criterio de valoración principal fue evaluar la respuesta clínica (completa o parcial) al letrozol neoadyuvante para RS <18 versus RS ≥ 31. Las tasas de respuesta clínica fueron 54% (RS <18), 42% (RS18-30) y 22% (RS ≥ 31). Por lo tanto, Oncotype DX el RS ha demostrado ser una herramienta muy útil para guiar las recomendación de EN siendo las puntuaciones más bajas de los resultados Recurrence Score más adecuadas para EN y las más altas (>30) mejores candidatas a quimioterapia neoadyuvante.<sup>15</sup>

A pesar de todos estos datos, la EN todavía está subutilizada, y actualmente sólo el 3% de los pacientes elegibles en los Estados Unidos reciben este tratamiento sistémico pre quirúrgico.<sup>16</sup>

## CONCLUSIÓN

En el estudio se observó que el tratamiento con anastrozol neoadyuvante durante 24 semanas provocó una franca respuesta en la disminución del tamaño tumoral, reduciendo el estadio clínico en un 56% de las pacientes, lo que permitió realizar cirugías conservadoras de mama en el 77% de los casos que inicialmente requerían mastectomía. La tasa de RPC fue del 12,5%. Las pacientes que inicialmente presentaron ganglios metastásicos, negativizaron la metástasis ganglionar en el 6,25% de los casos.

Las pacientes con variedad histológica lobulillar clásica obtuvieron mejor respuesta en la disminución del tamaño tumoral que la variedad ductal, 100% vs 67%.

La ausencia inicial de RP resultó un marcador de riesgo para la no respuesta tumoral a la EN ( $x^2 = 6.75$ ) con un valor significativo  $p = 0.0094$ .

Si bien los niveles iniciales de Ki67  $>15\%$  obtuvieron un 10% menos de respuesta patológica tumoral, no fue un marcador biológico predictivo de respuesta a la EN, con un valor de  $p$  no significativo. La disminución de los valores de Ki67 a la 4° semana de tratamiento está relacionada con una respuesta favorable a la disminución del tamaño tumoral.

Hasta el momento los tumores luminales carecen de marcadores biológicos predictivos de respuesta para la elección de quimioterapia o endocrinoterapia neoadyuvante.

Las pacientes de mayor edad, grado histológico bajo, y ganglios axilares sin evidencias de metástasis son las que más responden a la endocrinoterapia neoadyuvante, sin embargo se necesitan más estudios y validación de marcadores predictivos de respuesta (puntaje de Allred, Ki67, puntaje de PEPI, pruebas genómicas) para poder seleccionar mejor a las pacientes que se beneficiarán con el uso de endocrinoterapia neoadyuvante.

El estudio genómico TransNEOS ha validado el uso de Oncotype DX en neoadyuvancia con endocrinoterapia en pacientes postmenopáusicas con ganglios negativos.<sup>15</sup>

En el futuro, es posible que la adición de los inhibidores de CDK4 / 6, así como otros tratamientos diana, amplíen las indicaciones de endocrinoterapia neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama RE + de alto riesgo.<sup>5</sup>

## AGRADECIMIENTOS

- Al programa oncológico provincial dirigido por el Dr. Adolfo Capó por su apoyo incondicional para realizar este trabajo.
- Al Hospital Diego Paroissien y su comité de docencia e investigación por permitirme la ejecución de este proyecto.
- Y en especial al Dr. Aníbal Nuñez De Pierro por la entrega de su valioso conocimiento y su desinteresada dedicación en la colaboración de este proyecto.

## REFERENCIAS

- Bae SY, Kim S, Lee JH et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15:138. doi: 10.1186/s12885-015-1121-4. ◀
- Cortazar P, Kluetz PG. Neoadjuvant breast cancer therapy and drug development. *ClinAdvHematolOncol*. 2015; 13(11): 755-61. ◀
- Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann SurgOncol*. 2015;22(5):1441-6. doi: 10.1245/s10434-015-4404-8. ◀
- Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. ◀
- Nandini Dey, Jennifer Aske, Pradip De. Targeted Neoadjuvant Therapies in HR+/HER2–Breast Cancers: Challenges for Improving pCR. *Cancers (Basel)* 2021 Feb; 13(3): 458. Published online 2021 Jan 26. doi: 10.3390/cancers13030458 ◀ ◀
- Alba E, Calvo L, Albanell J et al. GEICAM. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3069-74. doi: 10.1093/annonc/mds132. ◀
- Huang L, Xu AM. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17 : 327–334. doi: 10.1080 / 14737140.2017.1301208. ◀
- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cáncer*. 2007; 110 (2): 244-54. ◀
- Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. IMPACT Trialists. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 2):951s-8s. ◀
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1380–8. ◀
- Ellis M, Suman J et col. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 35:1061-1069. 2017 by American Society of Clinical Oncology. ◀
- Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer. *Chin ClinOncol*. 2015;4(3):34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.09.01. ◀
- Ulrike Nitz, Oleg Gluz, Hans H. et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2– trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920973130. Published online 2020 Nov 23. ◀
- Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020 Jul 20;22(1):77. doi: 10.1186/s13058-020-01314-6. ◀
- Hiroji Iwata et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(1):123–133. Published online 2018 Sep 21. ◀ ◀ ◀
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J ClinOncol*. 2012;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595. ◀ ◀ ◀
- Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann SurgOncol*. 2017;24(3):669-675. doi: 10.1245/s10434-016-5600-x. ◀
- Sasagu Kurozumi et al. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer *PLoS One*. 2018; 13(8): e0201846. Published online 2018 Aug 6. ◀

19. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2):166-171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006. ◀
20. Dowsett M, Smith I, Robertson J et al. Endocrine Therapy, New Biologicals, and New Study Designs for Presurgical Studies in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2011; 2011(43): 120–123. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr034. ◀
21. Gaskell DJ, Hawkins RA, de Carteret S et al. Indications for Primary Tamoxifen Therapy in Elderly Women With Breast Cancer. *Br. J Surg*. 1992; 79: 1317–20. doi: 10.1002/bjs.1800791225. ◀
22. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5. ◀
23. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res*. 2003 Oct 1;63(19):6523-31. ◀
24. Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A et al. Phase II Trial With Letrozole to Maximum Response as Primary Systemic Therapy in Postmenopausal Patients With ER/PgR[+] Operable Breast Cancer. *ClinTranslOncol*. 2012; 14: 125–31. doi: 10.1007/s12094-012-0771-9. ◀
25. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C et al. Optimum Duration of Neoadjuvant Letrozole to Permit Breast Conserving Surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):569-76. doi: 10.1007/s10549-014-2835-8. ◀
26. Chiba A, Hoskin TL, Heins CN et al. Trends in Neoadjuvant Endocrine Therapy Use and Impact on Rates of Breast Conservation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(2):418-424. doi: 10.1245/s10434-016-5585-5. ◀
27. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan;113(1):145-51. doi: 10.1007/s10549-008-9915-6. ◀
28. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5108-16. ◀
29. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2342-9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6950. ◀ ◀
30. Sungchan Gwark, Woo Chul Noh, Sei Hyun Ahn et al. Axillary Lymph Node Dissection Rates and Prognosis From Phase III Neoadjuvant Systemic Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy With Neoadjuvant Endocrine Therapy in Pre-Menopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 741120. Published online 2021 Sep 30. doi: 10.3389/fonc.2021.741120. ◀
31. Kim HJ, Noh WC, Lee ES et al. Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Compared With Neoadjuvant Chemotherapy in Pre-Menopausal Patients With Oestrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res (2020) 22(1):1–9*. doi: 10.1186/s13058-020-01288-5 ◀
32. Burstein H, Curigliano G, Thürlimann B. et al. Customizing Local and Systemic Therapies for Women With Early Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for Treatment of Early Breast Cancer 2021. *Ann Oncol (2021) 32(10):1216–35*. doi: 10.1016/jannonc.2021.06.023. ◀
33. Akashi-Tanaka S, Shimizu C. et al 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast*. 2009 Jun; 18(3):171-4. ◀
34. Ueno T, Masuda N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014 Aug; 19(4):607-13. ◀
35. Luigi Cataliotti 1, Aman U Buzdar, Shinzaburo Noguchiet al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Randomized Controlled Trial *Cancer* 2006 May 15;106(10):2095-103. doi: 10.1002/cncr.21872. ◀

## DEBATE

**Dra. Azar:** Primero quiero felicitarte Paola, el trabajo es excelente y muy prolijo. A ver si perdemos el miedo a la neoadyuvancia hormonal. La pandemia nos vino a demostrar, entre otras cosas, que se puede hacer y además con poco riesgo, como vos bien explicaste. También hablaste de los trabajos de Semiglazov, que demuestran que, en estos pacientes con receptores hormonales bien positivos, la quimioterapia no funciona y si bien tenés pocas tasas de respuestas patológicas con endocrinoterapia, tampoco las tenés con quimioterapia. Creo que es un aliciente para nuestros oncólogos, porque nosotros estamos muy familiarizados con esto, pero a los oncólogos les cuesta indicar endocrinoterapia, como a la paciente de la foto que vos mostraste. En general quieren hacerle quimioterapia, aunque sea un luminal AA, así que excelente tu trabajo, te felicito.

**Dr. Billinghamurst:** También te felicito por el trabajo, muy prolijo, muy lindo y concreto. Se ve una respuesta a los 77% de conversión a cirugías conservadoras, lo cual no es un dato menor. No sé si me hubiese animado a ese primer paciente que mostraste. ¿Le hicieron particularmente algo en la piel? Porque si tenía compromiso... ¿Le hicieron después una biopsia en la piel para saber si también tenía respuesta patológica o estaba dentro de ese 12% de la respuesta patológica completa o no? ¿Se hizo una cirugía conservadora clásica?

**Dra. Spuri:** Se hizo una cirugía conservadora clásica, siempre hacemos biopsia retroareolar. Nos guiamos mucho, cuando el tumor está cerca de la piel, con resonancia, para ver si realmente está tan cerca de la piel. Pero es que ella a las 4 semanas, ya no tenía más retracción de piel, era increíble.

**Dr. Billinghamurst:** No sé si me hubiera animado a dejarle la piel que estaba comprometida. Entre las 4 semanas que le hicieron la Core Biopsy para ver si se había reducido el Ki-67, hasta que la operaron a los 5 meses, porque eran 24 semanas, que

son 6 meses, ¿Hacían algo en el medio o simplemente la clínica?

**Dra. Spuri:** Hacíamos seguimiento clínico y al final hicimos, como obligatorio, resonancia, mamografía y ecografía.

**Dr. Billinghamurst:** Volviendo a lo que decía la Dra. Azar, que los oncólogos hacen más quimioterapia que inhibidores de la aromataasa, es más negocio la quimioterapia.

**Dr. Terrier:** Creo que todos tenemos casos aislados, pero lo importante del trabajo es haberlo hecho con la estructura de un trabajo y repitiendo la Core, eso es lo más significativo, porque a veces cuesta decidirse a eso.

# Estadios del cáncer de mama en la Argentina, qué ha cambiado con los años.

Soledad Gomez Guasch<sup>1</sup>,  
Pablo Mando\*

## RESUMEN

### Introducción

El estadio del cáncer de mama al momento del diagnóstico es de primordial importancia en el pronóstico y se encuentra fuertemente relacionado con la mortalidad. El tamaño tumoral y el estado axilar son los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída local y sistémica. La cobertura en salud y factores sociodemográficos se asocian con el estadio al momento del diagnóstico.

### Objetivo

El objetivo principal es evaluar el estadio al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en los últimos 20 años. Secundariamente, pretendemos describir las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama en los distintos periodos de tiempo y definir características asociadas con el estadio al diagnóstico.

1 Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia

\* Médico Especialista en Oncología

Correo electrónico:  
sgomezguasch@yahoo.com

## Material y método

Análisis retrospectivo de la base de datos “Registro de Cáncer de Mama” (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología, desde enero 2000 hasta diciembre 2019. Las pacientes fueron separadas en cuatro periodos 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019.

## Resultados

El total de pacientes incluidos que cumplían los criterios de inclusión eran 13239 pacientes. Detectamos importantes diferencias en el procedimiento axilar, en el periodo 2000-2004 se realizó 14% de BGC exclusivamente, aumentando en 2015-2019 a 69,51% ( $p < 0.001$ ). Se resalta un aumento progresivo de la tasa de carcinoma in situ diagnosticados de 9.41% en 2000-2004 a 11.34% en 2015-2019 ( $p = 0.01$ ). En relación al T y al N no se puede determinar una tendencia a una disminución al diagnóstico, aunque podría destacarse una disminución de los pacientes con compromiso axilar extenso (N2-3) siendo este de 9.61% en el último periodo comparado con 12.66% en 2000-2004. Se observó una disminución temporal de los pacientes con estadios 3 (17.14% a 14.21%) y un aumento de los estadios 2 (28.21% a 32.19%). En el análisis multivariado, presentan un menor riesgo de diagnóstico en estadio 2-3 las pacientes menopáusicas (OR 0.72,  $p < 0.001$ ), con Obra social y prepaga (OR 0.53 y 0.36,  $p < 0.001$ ). Las características biológicas que describen mayor agresividad tumoral y velocidad de crecimiento se asociaron con mayor probabilidad de presentarse en estadio avanzados (GH 3 OR 2.97,  $p < 0.001$ ; RH+HER2+ OR 1.36,  $p = 0.005$ ; RH-HER2+ OR 2.05,  $p < 0.001$ ; RH-HER2- OR 1.40,  $p < 0.001$ ).

## Discusión

De esta gran base de datos nacional describimos procedimientos, estadios al momento de diagnóstico, se determinaron factores clínicos y patológicos asociados a mayor estadio como el estatus menstrual, la cobertura en salud, el grado y fenotipo tumoral. A diferencia de lo esperado no pudimos observar disminución del estadio en los últimos 15 años. El presente trabajo realiza un importante diagnóstico de situación de aspectos fundamentales de la mastología en Argentina para poder accionar e implementar estrategias que sirvan para poder llegar al diagnóstico en estadios más tempranos.

## Palabras Clave

Estadificación. Axila. Situación. Cobertura.

## ABSTRACT

### Introducción

The stage of breast cancer at the time of diagnosis is of primary importance in the prognosis and is strongly related to mortality. After axillary status, tumor size is one of the most consistent and useful anatomical prognostic factors in predicting risk of relapse systemic and local, mainly in patients with negative nodes, health coverage and sociodemographic factors are associated with the stage at the time of diagnosis

### Objetive

The main objective is to assess whether there was a change in the stage at the time of surgery in patients with breast cancer in the last 20 years. Secondly, we intend to describe the clinical, surgical and pathological characteristics of patients with breast cancer in the different periods of time and their evolution.

### Material and method

Retrospective analysis of the "Breast Cancer Registry" (RCM) database of the Argentine Society of Mastology, from January 2000 to December 2019. They were divided into 4 periods 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019

### Results

The total of patients included who met the inclusion criteria were 13,239 patients. We detected important differences in the axillary procedure, in the period 2000-2004 14% of SLN was performed exclusively, increasing in 2015-2019 to 69.51% ( $p < 0.001$ ). A progressive increase in the rate of carcinoma in situ diagnosed from 9.41% in 2000-2004 to 11.34% in 2015-2019 ( $p = 0.01$ ) is highlighted. In relation to T and N, a trend towards a decrease at diagnosis cannot be determined, although a decrease in patients with extensive axillary

involvement (N2-3) could be highlighted, this being 9.61% in the last period compared to 12.66% in 2000-2004. There was a temporary decrease in patients with stages 3 (17.14% to 14.21%) and an increase in stages 2 (28.21% to 32.19%). In the multivariate analysis, menopausal patients (OR 0.72,  $p < 0.001$ ), with Social Work and prepaid (OR 0.53 and 0.36,  $p < 0.001$ ) have a lower risk of stage 2-3 diagnosis. Biological characteristics that describe greater tumor aggressiveness and growth speed were associated with a greater probability of presenting in advanced stages (GH 3 OR 2.97,  $p < 0.001$ ; RH + HER2 + OR 1.36,  $p = 0.005$ ; RH-HER2 + OR 2.05,  $p < 0.001$ ; RH-HER2- OR 1.40,  $p < 0.001$ ).

## Discussion

From this large national database, we describe procedures, stages at the time of diagnosis, clinical and pathological factors associated with a higher stage such as menstrual status, health coverage, tumor grade and phenotype were determined. Contrary to expectations, we could not observe a decrease in the stadium in the last 15 years. The present work carries out an important diagnosis of the situation of fundamental aspects of mastology in Argentina to be able to act and implement strategies that serve to reach the diagnosis in earlier stages.

## Key words

Staging. Status axillary. Situation. Coverage.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países. Anualmente, se producen aproximadamente 1.200.000 nuevos casos, lo que trae aparejado más de 500.000 muertes por año.<sup>1</sup> El cáncer mamario representa la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres mayores de 20 años, ocasionando un promedio de 5.400 muertes anuales en la República Argentina.<sup>2</sup> Este tipo de cáncer es el más frecuente y la principal causa de muerte por esta enfermedad en mujeres.

En Argentina, se halla relación entre el nivel socioeconómico y carencia de cobertura en salud. Se puede suponer que los pacientes atendidos en el sector público tienen menor nivel socioeconómico que aquellos atendidos en el sector privado de salud.<sup>3</sup>

Actualmente, se considera al cáncer de mama un problema de salud pública a nivel mundial y Argentina también se encuentra inmersa en esta realidad.<sup>4</sup>

Existen estudios que sostienen que ha aumentado significativamente la incidencia de cáncer de mama en los últimos años.<sup>5</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica para el año 2020, un ascenso del 50% de los casos de cáncer a nivel poblacional.<sup>6</sup>

Los países en desarrollo tienen recursos sanitarios limitados y utilizan diferentes estrategias para diagnosticar el cáncer de mama. La mayoría de la población depende del sistema público de salud y las infraestructuras de salud en los países en desarrollo son deficientes.<sup>7</sup> Por lo tanto, los indicadores observados en los países desarrollados no pueden compararse directamente con los observados en países en vías desarrollados debiendo considerarse la inadecuada distribución de atención sanitaria, como determinante social.<sup>8</sup> En la Región de América del Sur, han aumentado considerablemente las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama en los últimos años. La tasa de incidencia incrementó del 18 al 35% entre 1980-2008 y la tasa de muertes por esta enfermedad varió ascendentemente 18% entre 2002-2008, observándose, además, variabilidad entre regiones, siendo mayores estas tasas en Argentina y Uruguay.<sup>9</sup>

En áreas donde el cribado se ha extendido durante mucho tiempo, la incidencia de cáncer de mama avanzado debería estar disminuyendo, lo que a su vez se traduciría en una reducción de la mortalidad.<sup>2</sup>

Después del estado axilar, el tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída sistémica y local, fundamentalmente en pacientes con ganglios negativos. Varios estudios han evaluado la relación entre tamaño tumoral y sobrevida demostrando que la probabilidad de recurrencia se incrementa a mayor tamaño tumoral. El tamaño de un carcinoma invasor también se asocia con el riesgo de compromiso axilar. La frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores menores de 1 cm es del 10 al 20%, y los pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm tienen una tasa de Sobrevida Libre de Enfermedad a 10 años del 90%. Es necesario realizar una estimación precisa del tamaño tumoral para la correcta estratificación de los pacientes, particularmente desde que la mamografía de screening ha resultado en un incremento de la proporción de tumores pT1.<sup>10,11</sup>

## OBJETIVO

Proponemos como objetivo principal evaluar si existió un cambio en el estadio al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en los últimos 20 años. Secundariamente, pretendemos describir las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama en los distintos periodos de tiempo y su evolución.

## MATERIAL Y MÉTODO

Análisis retrospectivo de la base de datos "Registro de Cáncer de Mama" (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología. Esta es una base de datos electrónica prospectiva-retrospectiva iniciada en 2010 y que incluye la colaboración de instituciones públicas y privadas de todo el país, incluyendo pacientes de todos los estadios que hayan realizado un procedimiento quirúrgico por patología oncológica mamaria. Los pacientes se incluyen prospectivamente desde 2010 y paciente previamente tratados fueron incluidos de manera retrospectiva. La información es introducida de manera independiente por cada centro participante de acuerdo a los registros clínicos y de anatomía patológica.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión:**

Se incluyeron los pacientes que hayan realizado procedimientos quirúrgicos desde el año 2000, por lo que el período involucrado es desde enero 2000 hasta diciembre 2019. Se excluyeron los pacientes en los cuales no se encontraba registrada la fecha del procedimiento quirúrgico. Se excluyeron todos los pacientes de sexo masculino y aquellos que presentaban definición de Estadio IV. Esto último se debió a que los pacientes en este estadio que son operados no son el verdadero universo de pacientes metastásicos. Se incluyeron pacientes con carcinoma invasor y con carcinoma in situ. Los pacientes que presentaban más de una entrada por tumores metacrónicos, se incluyeron únicamente con los datos referidos al evento más antiguo. Los pacientes que presentaban más de un tumor de manera sincrónica fueron incluidos con los datos únicamente del tumor que generase una determinación de estadio más avanzado.

**Definiciones:**

Se definió que los pacientes presentaban antecedentes familiares si se encontraba el registro de familiar con cáncer de mama de primer o Segundo grado. Debido a la importante discordancia existente en las variables, se decidió definir los estadios de acuerdo a las demás variables registradas. Solo se mantuvo el estadio determinado en el registro si no estaban registrados los datos de otra manera. Para definir la estadificación se utilizó el TNM versión AJCC 8va edición. Para aquellos pacientes que presentaban registro de tratamiento prequirúrgico, ya sea quimio u hormonoterapia, se definió el estadio clínico de acuerdo a las variables descriptas en la evaluación clínica y los exámenes de imágenes y no los resultados patológicos.

Los tumores fueron clasificados en Receptores Hormonales (RH)+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ o RH-/HER2- de acuerdo a la expresión de receptores hormonales y HER2 por inmunohistoquímica (IHQ). Si alguna de estas variables no se encontraba registrada, quedaban excluidos de la clasificación fenotípica. Los tumores in situ y los microinvasores fueron excluidos de la clasificación fenotípica. Se consideraron los RH como positivos si la expresión de receptores de estrógenos o progesterona era mayor a 1%. HER2 era considerado positivo si presentaban sobreexpresión por IHQ 3+. Si el mismo era incierto, se requería determinación por FISH. Aquellos tumores con resultados IHQ inciertos sin determinación por FISH fueron excluidos de la clasificación patológica. Se recuerda que en nuestro país no se realizaba de manera rutinaria la determinación de HER2 antes de 2004.

**Análisis estadístico:**

Las variables categóricas fueron expresadas como números absolutos y porcentajes. Las variables continuas fueron descriptas como media y desvío estándar si la distribución era normal o como mediana y rango intercuartilo si no lo era. Se realizó comparación de las distintas variables y los períodos de estudio mediante ANOVA para variables continua o test de Chi cuadrado para variables categóricas. Posteriormente, se realizó un análisis univariado de las variables asociadas con el Estadio al diagnóstico utilizando los mismos test. Se definió el Odds ratio de cada una de estas asociaciones. Para realizar un análisis multivariado y poder determinar la existencia de asociación independiente de los períodos de tiempo con el estadio al diagnóstico, se construyó un modelo de regresión logística con todas las variables que presentaron asociación en el análisis univariado. Por motivos de colinearidad entre edad y estatus de menopausia se decidió retirar edad del modelo. Se consideró significativo un valor

de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo con Software Stata 14 (Statacorp, Texas, USA).

## RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en la base al momento del análisis que cumplían los criterios de inclusión eran 13239 pacientes, 1278 para el período 2000-2004, 3107 para el periodo 2005-2009, 5008 para el periodo 2010-2014 y 3846 para el periodo 2015-2019. Las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de la población general y para cada uno de los períodos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características generales**

	<b>Total</b>	<b>2000-2004</b>	<b>2005-2009</b>	<b>2010-2014</b>	<b>2015-2019</b>	
Pacientes	13239	1278	3107	5008	3846	
Edad	56,59+/-13,03	55,78+/-12,34	57,36+/-13,09	57,00+/-13,05	55,69+/-13,13	
Post menopausicas	66,12%	68,52%	68,84%	67,11%	61,72%	
<b>Cobertura</b>						
	Sin cobertura	17,64%	9,94%	16,74%	17,13%	21,61%
	Obra social	29,56%	16,90%	23,69%	37,36%	28,37%
	Prepaga	26,83%	16,20%	13,00%	22,40%	47,30%
	No reportada	25,96%	56,96%	46,57%	23,10%	2,73%
Antecedentes familiares		25,52%	21,83%	22,01%	26,64%	28,13%
<b>Mama</b>						
	Derecha	49,53%	49,55%	50,72%	48,84%	49,47%
	Izquierda	50,47%	50,45%	49,28%	51,16%	50,53%
<b>Cirugia</b>						
	Reseccion sectorial	74,00%	74,94%	72,12%	73,31%	76,11%
	Mastectomia	26,00%	25,06%	27,88%	26,69%	23,89%
<b>Reseccion ganglionar en invasores</b>						
	No	2,78%	3,61%	2,96%	2,80%	2,33%
	BGC	50,08%	14,85%	35,50%	53,60%	69,51%
	BGC + LA	14,54%	14,42%	16,06%	15,40%	12,20%
	LA	31,29%	65,06%	43,08%	27,36%	15,20%
	Sampling	1,31%	2,06%	2,40%	0,84%	0,76%
In situ		10,21%	9,14%	9,06%	10,34%	11,34%

Histología invasor					
Ductal	73,97%	73,91%	75,12%	74,00%	73,02%
Lobulillar	12,44%	12,27%	11,64%	12,34%	13,27%
Ductolobulillar	3,66%	2,40%	3,21%	4,48%	3,38%
Tubular	1,93%	3,18%	2,29%	1,73%	1,46%
Papilar	1,99%	2,40%	1,87%	1,73%	2,28%
Otros	6,01%	5,86%	5,87%	5,72%	6,59%
Fenotipo					
RH+HER2-	73,01%	60,00%	67,73%	72,96%	79,44%
RH+HER2+	7,09%	9,13%	6,29%	7,26%	7,17%
RH-HER2+	5,44%	7,83%	6,74%	5,43%	4,01%
RH-HER2-	14,46%	23,04%	19,24%	14,34%	9,38%
Grado Histológico					
1	35,47%	35,88%	41,73%	34,08%	31,83%
2	41,79%	41,67%	37,70%	42,35%	44,59%
3	22,75%	22,45%	20,57%	23,58%	23,58%

La edad promedio de todas las pacientes fue de 56,59 $\pm$ 13,03. Los períodos 2000-2004 y 2015-2019 presentaron pacientes levemente más jóvenes (55,78 $\pm$ 12,34 y 55,69 $\pm$ 13,13, respectivamente) comparado con las pacientes de los periodos 2005-2009 (57,36 $\pm$ 13,09) y 2010-2014 (57,00 $\pm$ 13,05) ( $p < 0.001$ ). En relación al estatus postmenopáusicos, este fue más bajo en el último período comparado con los previos (61,72% vs 68,52%, 68,84% y 67,11%).

El 25,52% del total de las pacientes presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama, observándose un aumento progresivo de la tasa de pacientes con antecedentes en los periodos estudiados (2000-2004: 21,83%, 2005-2009: 22,01%, 2010-2014: 26,64%, 2015-2019: 28,13%).

El tipo de cirugía realizada mostró diferencias estadísticamente significativas, pero su variación fue muy leve, con excepción de un incremento en el último periodo estudiado de las cirugías conservadoras en detrimento de la mastectomía (76,11% vs 23,89%), comparado con los periodos estudiados. A diferencia de los recién descrito, se destacan importantes diferencias a la hora de describir el procedimiento axilar realizado para los carcinomas invasores a lo largo de los periodos de estudio. En el periodo 2000-2004 se realizó 14% de BGC exclusivamente, aumentando en el periodo 2005-2009 a 35,5%, periodo 2010-2014 a 53,60%, y en el último periodo 2015-2019 a 69,51% ( $p < 0.001$ ).

Del análisis patológico de las muestras tumorales, se resalta un aumento progresivo de la tasa de carcinoma in situ diagnosticados en relación al total de pacientes operados. Se observó que estos correspondían a 9,41% en el periodo 2000-2004, 9,04% en 2005-2009, 10,34% en 2010-2014 y 11,34% en 2015-2019 ( $p=0.01$ ).

A la hora de evaluar el fenotipo tumoral y el grado histológico existe una gran cantidad de datos faltantes, correspondiendo esto al 22,04% de los casos en relación al fenotipo y 22,41% al grado tumoral. El fenotipo tumoral tuvo su principal déficit en el período 2000-2004 donde el 60,5% no pudieron definirse adecuadamente a ningún subtipo definido. El grado tumoral mostró una ausencia de datos que fue constante en todos los períodos. De los casos factibles de determinar estas características, se detecta una sobre representación de los tumores triple negativos en el periodo 2000-2004 en relación a lo descrito en la literatura, ya que estos corresponden al 23,04% del total y solo 60,00% son luminales. Esta relación se va modificando hasta el último periodo estudiado con 79,44% de tumores Luminales y 9,38% de triples negativos. A pesar de estas variaciones en fenotipo, no se observan cambios clínicamente significativos en lo que respecta al grado tumoral en los diferentes periodos analizados.

La determinación del estadio tumoral con su componente del tamaño y el estatus ganglionar se presenta en la Tabla 2, incluyendo solamente a los carcinomas invasores. Con relación al T no se puede determinar una tendencia a una disminución al diagnóstico. Existen variaciones individuales en ciertos valores, pero estas no parecen

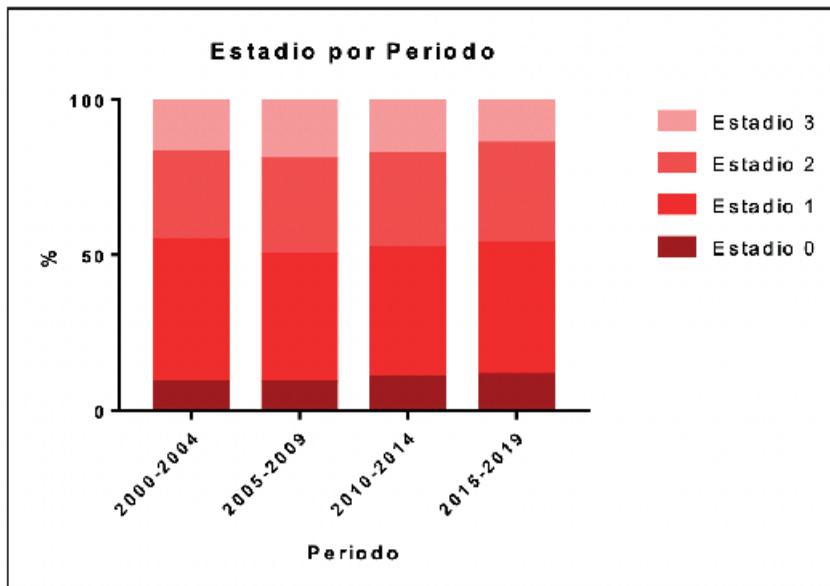
**Tabla 2. Estadio TNM**

<b>T (Invasores)</b>						
	1	57,57%	61,94%	56,19%	56,67%	58,42%
	2	30,02%	27,49%	30,26%	30,03%	30,69%
	3	5,72%	3,87%	5,36%	6,33%	5,85%
	4	6,69%	6,70%	8,19%	6,98%	5,05%
<b>N</b>						
	0	64,46%	64,23%	62,95%	64,70%	65,49%
	1mic	3,91%	4,46%	4,79%	3,58%	3,43%
	1	19,80%	18,64%	18,36%	19,75%	21,46%
	2	8,28%	8,47%	9,22%	8,56%	7,07%
	3	3,54%	4,19%	4,68%	3,41%	2,54%
<b>Estadio</b>						
	0	10,21%	9,14%	9,06%	10,34%	11,34%
	1	42,08%	45,51%	41,07%	41,70%	42,26%
	2	30,62%	28,21%	30,46%	30,13%	32,19%
	3	17,09%	17,14%	19,41%	17,83%	14,21%

guardar una relación temporal. Con relación al N, la observación es similar, aunque podría destacarse una disminución de los pacientes con compromiso axilar extenso (N2-3) siendo este de 9,61% en el último periodo comparado con 12,66% en 2000-2004, 13,90% en 2005-2009 y 11,97% en 2010-2014.

El Estadio no se pudo determinar en 455 pacientes (3,44%). Como referimos previamente al describir a los carcinomas in situ, se observó un aumento de los estadios 0, de un 9,14% y 9,06% en los primeros dos quintiles a un 10,34 % y 11,34% en los más recientes. En lo que respecta los tumores invasores, se observa una disminución temporal de los pacientes con estadios 3 (17,14% a 14,21%) y un aumento de los estadios 2 (28,21% a 32,9%). (Figura 1)

Figura 1.



Posteriormente se realizó un análisis univariado para determinar las características clínicas y patológicas asociadas al diagnóstico de tumores en Estadios 2-3 en comparación con los Estadios 1. Los resultados se presentan en la Tabla 3. Las variables asociadas son la edad, el estatus menstrual, la cobertura de salud, el grado histológico, el fenotipo y el período de tiempo del diagnóstico. Para poder ajustar adecuadamente estas variables y determinar el valor independiente de las mismas sobre el estadio al diagnóstico se presentan los datos del análisis multivariado

en la Tabla 4. Por colinealidad se decidió incluir finalmente solo al estatus menstrual ya que la consideramos más relevante desde el punto de vista clínico. Ajustado por las demás variables, todas estas características mantuvieron su asociación estadística con el estadio al diagnóstico. Las pacientes menopáusicas presentan un menor riesgo de diagnóstico en estadio 2-3 con un OR 0,72 (IC95% 0,64-0,80,  $p < 0.001$ ). Utilizando el hecho de no tener cobertura como referencia, las pacientes con Obra social presentan un OR de 0,53 y las pacientes con prepaga un OR 0,36 (ambas  $p < 0.001$ ). Como era de esperar, las características biológicas que describen mayor agresividad tumoral y velocidad de crecimiento se asociaron con mayor probabilidad de presentarse en estadio avanzados (GH 3 OR 2,97,  $p < 0.001$ ; RH+HER2+ OR 1,36,  $p = 0.005$ ; RH-HER2+ OR 2,05,  $p < 0.001$ ; RH-HER2- OR 1,40,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 3. Análisis univariado de las variables asociadas con diagnósticos estadio 2-3 vs 1**

Variable		OR	IC95%	p
<b>Edad</b>		0,99	0,98-0,99	<0,001
<b>Menopausia</b>		0,71	0,66-0,77	<0,001
<b>Cobertura</b>				
	Sin cobertura	ref		
	Obra social	0,52	0,47-0,59	<0,001
	Prepaga	0,4	0,35-0,45	<0,001
<b>GH</b>				
	1	ref		
	2	2	1,81-2,20	<0,001
	3	3,77	3,35-4,25	<0,001
<b>Fenotipo</b>				
	RH+HER2-	ref		
	RH+HER2+	1,75	1,48-2,07	<0,001
	RH-HER2+	2,99	2,43-3,68	<0,001
	RH-HER2-	1,91	1,69-2,16	<0,001
<b>Periodo</b>				
	2000-2004	ref		
	2005-2009	1,22	1,06-1,40	0,005
	2010-2014	1,15	1,01-1,32	0,032
	2015-2019	1,1	0,96-1,26	0,16

**Tabla 4. Análisis multivariado de variables asociadas con diagnósticos estadio 2-3 vs 1**

Variable		OR	IC95%	p
<b>Menopausia</b>		0,71	0,64-0,80	<0,001
<b>Cobertura</b>				
	Sin cobertura	ref		
	Obra social	0,53	0,46-0,61	<0,001
	Prepaga	0,36	0,31-0,42	<0,001
<b>GH</b>				
	1	ref		
	2	1,84	1,63-2,08	<0,001
	3	2,97	2,54-3,47	<0,001

<b>Fenotipo</b>				
	RH+HER2-	ref		
	RH+HER2+	1,36	1,10-1,70	0,005
	RH-HER2+	2,14	1,62-2,83	<0,001
	RH-HER2-	1,4	1,19-1,66	<0,001
<b>Periodo</b>				
	2000-2004	ref		
	2005-2009	1,43	1,05-1,96	0,025
	2010-2014	1,53	1,14-2,06	0,005
	2015-2019	1,65	1,22-2,23	0,001

## DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos una gran base de datos nacional, incluyendo pacientes de diferentes regiones del país. Describimos los procedimientos quirúrgicos por cáncer de mama en Argentina y su evolución en los últimos años, definiendo los estadios al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama no metastásico. También, pudimos determinar factores clínicos y patológicos asociados con mayor estadio al diagnóstico, como el estatus menstrual, tipo de cobertura, grado histológico y fenotipo tumoral. Sin embargo, a diferencia de lo esperado en el análisis multivariado no pudimos observar que haya una disminución del estadio al diagnóstico en los últimos 15 años.

La importancia de conocer y abordar el tema del estadio al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama, se base en el hecho que la mortalidad se encuentra fuertemente asociada a esta situación. En consecuencia, las medidas que puedan generar un diagnóstico más temprano podrían repercutir en la posibilidad de sobrevida de las pacientes. Estudios epidemiológicos europeos muestran que la sobrevida a 5 años fluctúa de 98% para las pacientes con cáncer de mama temprano, axila negativa (T1N0M0), 87% para tumores grandes, axila negativa (T2-3N0M0), 76% para tumores axila positiva (T1-3N+M0) hasta 55% para tumores localmente avanzados (T4NxM0).<sup>12</sup> La distribución por estadio del último período es similar a la que se observa en estudios poblacionales del registro del SEER de Estados Unidos entre 2004-2011, aunque sus estudios incluyen pacientes con estadio 4, situación que no es posible abordar adecuadamente con la base de datos de RCM.<sup>13</sup> La situación en América latina parece ser muchos más compleja de analizar. Un metaanálisis publicado en

PLOS one en 2019 con datos de 221255 mujeres de 20 países diagnosticadas con cáncer de mama entre 1966 y 2017, revelaron que en esta región el 41% de las mujeres inician su contacto con el sistema de salud con estadio III-IV.<sup>14</sup> Sin embargo, evaluar este dato de manera conjunta para todos los países es erróneo, ya que la heterogeneidad existente es muy grande. Si uno ve de forma detallada la tasa de pacientes diagnosticadas en estos estadios parece ser menor para Argentina y los países sudamericanos, comparado con Centroamérica y el caribe. Además, hay que tener en cuenta que pocos de los estudios incluidos son registros poblacionales y la mayoría son reportes institucionales, lo que puede estar sujeto a un importante sesgo de publicación.

El diagnóstico de carcinoma in situ (CIS) ha aumentado exponencialmente con la introducción de la mamografía en el screening de cáncer de mama, donde se han introducido programas de cribado mamario, y, hoy en día, representa aproximadamente una 20-25% de todos los casos nuevos de cáncer de mama en Estados Unidos y de 17 a 34% de los casos detectados por mamografía.<sup>15</sup> En la base de datos de RMC se observa un aumento de los carcinomas no invasores en los últimos dos periodos estudiados, pudiéndose asumir que esto se deba a un aumento de estos métodos en los últimos 10 años, sin embargo, este estudio no tiene el alcance para definirlo. Datos obtenidos de SEER muestran que en EEUU la tasa de incidencia de CDIS mostró un aumento del 500% en mujeres mayores de 50 años entre 1983 y 2003 y luego, se ha estabilizado en el periodo 2000 y 2014 mostrando solo un leve incremento en mujeres jóvenes y afroamericanas.<sup>16-18</sup>

La Cirugía mamaria ha sufrido modificaciones en los últimos años, consecuencia de los cambios en el conocimiento de la biología de los tumores, tendiendo a la individualización según la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer de mama operable ha dejado de ser una cirugía radical, cruenta, mutilante, la cual existía como única opción de tratamiento, hasta convertirse en una cirugía cada vez más conservadora, logrando objetivos cosméticamente aceptables sin impactar en un detrimento de los resultados clínicos.<sup>19</sup> En nuestro estudio queda demostrado claramente esta situación, observándose una franca disminución de la proporción de mastectomías en los distintos períodos progresivamente. Otro hecho de gran relevancia es el enfoque menos agresivo sobre los procedimientos axilares, con el objetivo de evitar morbilidad a largo plazo y mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. Los procedimientos de estadificación y tratamiento axilar también se han modificado y la indicación sistemática de una

linfadenectomía axilar (LA) ha sido sustituida por un procedimiento fácilmente reproducible y con menor morbilidad: la biopsia de ganglio centinela (BGC). Giuliano et al desarrollaron y utilizaron una modificación de la biopsia de ganglio centinela para detectar metástasis ganglionares axilares en pacientes con CM, publicando el primer manuscrito sobre su uso en CM en 1994. La habilidad de identificar un ganglio centinela libre de tumor permite al cirujano estadificar adecuadamente a un paciente como ganglios negativos sin agregar la morbilidad de una disección formal, reservando la LA para aquellos pacientes con ganglios positivos. La introducción de la biopsia de ganglio centinela y, posteriormente, de los criterios ACOSOG Z0011 han modificado la indicación de la LA especialmente en aquellas mujeres sometidas a un procedimiento conservador.<sup>20</sup> Un estudio reportando datos de 239661 mujeres con cáncer de mama del registro SEER de 14 áreas geográficas, describe un aumento de 11 a 59% de BGC entre 1998 y 2004. A su vez, se observó una disminución de la ausencia de procedimientos axilares de 14 a 6,6% y de LA en mujeres ganglios negativos de 94 a 36%.<sup>21</sup> De la misma manera, nuestro análisis refleja estos cambios que se han producido en las últimas 2 décadas en los procedimientos de estadificación y tratamiento axilar en el cáncer de mama. Lamentablemente, la situación a América latina no se ha trasladado tan directa ni rápidamente.

Un trabajo publicado en 2013 en las que se realizó encuestas a múltiples asociaciones quirúrgica de Sudamérica y Centroamérica, reportaba que un 48% de los que respondieron presentaban limitaciones de recursos y equipamiento y 33% en las oportunidades de entrenamiento.<sup>21</sup>

Nuestro trabajo evidencia que las pacientes sin cobertura presentaron más riesgo de padecer un cáncer de mama en estadios avanzados al momento de la cirugía. Múltiples estudios muestran que el tipo de cobertura o seguro de salud y factores sociodemográficos se asocian con el estadio al diagnóstico. Publicaciones con el registro de SEER describen que las pacientes con Medicaid o sin seguro tiene el doble de riesgo de ser diagnosticadas en estadios avanzados comparado con pacientes con seguros privados. Esto mismo se traduce en un riesgo de muerte aumentada.<sup>22</sup> El cáncer de mama representa un desafío muy grande para los gobiernos y los sistemas de salud. Es muy importante que el país se encuentre preparado para afrontar esta problemática. Es necesario desarrollar soluciones que puedan dar respuestas en forma equitativa, con atención de calidad y que puedan atender las necesidades y expectativas de las personas, pues se ha demostrado que puede mejorar el pronóstico de esta enfer-

medad, si existe atención adecuada y acorde, con programas estructurados y establecidos, con recursos correspondientes para realizar dicha atención.<sup>23</sup>

Es preciso que los países implementen estrategias combinadas que aborden estos problemas de salud pública de manera eficaz y eficiente. Uno de los principales mecanismos por el cual sistema de salud puede mejorar los resultados es a través de las estrategias de screening. El objetivo de los programas de tamizaje es reducir la mortalidad por cáncer de mama. Hasta ahora, el único método de tamizaje que ha probado ser efectivo en el cumplimiento de este objetivo ha sido la mamografía. Desde la década del 70 hasta la actualidad se han realizado estudios sobre tamizaje mamográfico que involucraron a más de 650.000 mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. Los ensayos clínicos más relevantes han reportado que el tamizaje entre mujeres de 50 y 70 años ha reducido la mortalidad por cáncer de mama entre 20 y 30%. La recomendación en nuestro país existe, se debería trabajar fuertemente en lograr su adecuada implementación en todo el territorio nacional.

El presente estudio realiza un importante diagnóstico de situación de aspectos fundamentales de la mastología argentina. Nos permite conocer con detalle las características de las pacientes que se operan en nuestro país, como se realizan estos procedimientos y que factores se encuentran asociados con el riesgo de mayor estadio al diagnóstico. Muchos de sus resultados ya son conocidos en otras regiones, pero poder conocer datos locales nos permite resaltar los aspectos positivos de nuestro accionar e implementar estrategias para optimizar ciertas limitaciones que deben ser abordadas a la brevedad.

## REFERENCIAS

1. Viniegra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. 2010; 13-16. ◀
2. Abuchacra L, Alvarado G, Ferretti C, Gómez A, Hernández P, Sánchez N, Sidan, M. Relación entre la clasificación según tipos histológicos y subtipos moleculares más frecuentes de carcinoma mamario entre los años 2007 y 2012 en San Miguel de Tucumán, Argentina. CIMEL 2012; 17(2): 76-81. ◀ ◀
3. Palazzo A, Perinetti A, Vacchino M. Estadio clínico del cáncer de mama y nivel socioeconómico en el Partido de General Pueyrredón, Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2016; 7(27): 16-20. ◀
4. Castillo A, Arroyo D, Mena G, Segura A, Wally M, Mejía C, Pacheco R. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. Correlación de los hallazgos radiológicos y patológicos. Resultados preliminares. Universidad Central de Ecuador. 2013; 1-6. ◀
5. Juárez A. Edad y estado de las mujeres con cáncer de mama. Hospitales Públicos. Revista de Salud Pública. 2009; (XIII) 1. 35-37. ◀
6. Maceira D, Olaviaga, S. Mapa de actores del sector oncológico en la Argentina. Revista De Salud Pública. 2011; 15 (1): 17-28. ◀
7. Philippe A y Boniol M. Detección de cáncer de mama: la evidencia de beneficio depende del método utilizado. BMC Med. 2012; 10: 163. DOI: 10.1186 / 1741-7015-10-163 ◀
8. Tumas N. Determinantes sociales y ambientales del cáncer de mama. Estudio socioecológico y de caso-control en la provincia de Córdoba (Argentina), Últimas décadas. 2017;49-52. ◀
9. González-Robledo MC, González-Robledo, LM, Nigenda G. Formulación de políticas públicas sobre el cáncer de mama en América Latina. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(3):183-9. ◀
10. Brandan M, Villaseñor Y. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. Cancerología 1.2006; 147-162. ◀
11. F. Bray, P. McCarron, D.M. Parkin. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Can Res.,6.2004; 229-239. ◀
12. Sant M, Allemani C et al. Stage at diagnosis is a key explanation for differences in breast cancer survival in Europe. IJC.2003;106(3)416-422. ◀
13. Javaid Iqbal, MD; Ophira Ginsburg, MD, FRCPC; Paula A. Rochon, MD, MPH, FRCPC; Ping Sun, PhD. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. JAMA The Journal of the American Medical Association. 2015;313(2):165-173. ◀
14. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>). ◀
15. Yash Vaidya, Pradeep Vaidya, and Tanvi Vaidya. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Indian J Surg. 2015; Apr; 77(2): 141-146. ◀
16. Marc D. Ryser<sup>1,2</sup> et al. Incidence of Ductal Carcinoma in Situ in the United States, aacrjournals.org on June 15, 2019;2000-2014. ◀
17. Ward, E M. et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. A cancer Journal of clinician. 2015;(65) 6: 481- 495. ◀
18. Kerlikowske K Epidemiología del carcinoma ductal in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 139 – 41. ◀
19. Umberto Veronesi, MD, Natale Cascinelli, MD, Luigi Mariani, Marco Greco, MD, Roberto Saccozzi, MD, Alberto Luini, et al. TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY FOR EARLY BREAST CANCER. N Engl J Med. 2002; 347: 1227-1232. ◀
20. Sangalli C. Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound. Clinical Trials. IEO.2014;S 637/311. ◀
21. Acuna, S.A., Angarita, F.A. & Escallon, J. Assessing Patterns of Practice of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer in Latin America. World J Surg 2014;(38)1077-083. ◀
22. Hsu, CD, Wang, X., Habif, DV, Jr., Ma, CX y Johnson, KJ (2017), Variación del estadio del cáncer de mama y supervivencia en asociación con el estado del seguro y factores sociodemográficos en mujeres estadounidenses de 18 a 64 años. Cancer,2017;(123):3125-3131. ◀
23. Javaid Iqbal, MD; Ophira Ginsburg, MD, FRCPC; Paula A. Rochon, MD, MPH, FRCPC; Ping Sun, PhD. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. JAMA The Journal of the American Medical Association. 2015;313(2):165-173. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Felicidades doctora, es un trabajo muy prolijo. No es fácil recolectar todos estos datos y es complejo analizarlos también.

**Dra. Gómez Guash:** Tuve mucha ayuda también, lo quiero decir, porque la Dra. Fabiano y el Dr. Pablo Mandó, dedicaron muchos sábados de sus vidas y horas de descanso para ayudarme.

**Dr. Cassab:** Me llamó la atención que el porcentaje de mastectomía se mantuvo estable, puede ser que hayan estado incluidas las skin-sparing, estaba separado eso.

**Dra. Gómez Guash:** No, no estaba separado. Lo único que se pudo determinar fue en el último periodo un aumento de la cirugía local conservadora en detrimento de la mastectomía. Venía de un 70% y pasó a un 76% la conservadora y bajó la mastectomía, pero no dividimos las skin-sparing.

**Dr. Cassab:** La otra cosa es una reflexión: qué tristeza no haber podido cambiar los estadios en los últimos 15 años.

**Dra. Gómez Guash:** Muy triste y eso tiene que ver también con todos los trabajos presentados anteriormente, donde se observa que seguimos estando muchos años atrasados con respecto al mundo. RCM es una base de datos muy importante, aunque creo que todos los que cargan los datos en ella son centros de referencia, porque los pequeños centros, donde yo trabajo, no los cargamos, entonces estamos más atrasados todavía que lo que nos dice la base de datos.

**Dr. Cassab:** Este trabajo podría ser nada más que una recopilación de datos y comentarlos y sin embargo en la discusión vos comparaste con trabajos de afuera y está todo muy prolijo, te felicito.

**Dra. Barchuk:** Te felicito por tu trabajo. Me confundió un poquito el que estuvieras hablando de estadios clínicos. Porque quizá sería interesante, y se aproxima mejor al pronóstico, evaluar los estadios patológicos, porque a lo mejor en esa tasa de car-

cinoma in situ se puede haber modificado, y haber carcinomas in situ que terminaron no siéndolos.

**Dra. Gómez Guash:** Eso era de la tasa de muestras patológicas observadas, la de carcinoma in situ.

**Dra. Barchuk:** Para un futuro trabajo, tal vez se podrían excluir las neoadyuvancias y evaluar los estadios pronósticos, más aún con la octava edición del TNM.

**Dr. Cassab:** Muchas gracias doctora.

# Angiosarcoma mamario primario en un hombre.

## Presentación de caso clínico.

*M. B. Iriarte, I. A. Santamaria,  
V. Taboada, C. Lorusso, F. Calvo, R.  
Orti, A. Valerio, F. Ilzarbe,  
C. Allemand, A. Wernicke,  
V. Recalde, K. Pesce, F. Corrao*

### INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma primario de mama en el hombre es un caso extremadamente raro. Existen pocos casos reportados en la literatura. Las características clínicas e imagenológicas son similares a los tumores invasores de la mama. Para un correcto tratamiento, es fundamental el diagnóstico preoperatorio con biopsia con aguja gruesa. La cirugía, ya sea mastectomía o cirugía conservadora, es la principal modalidad de tratamiento para la enfermedad localizada, pero es discutible aún el papel de las terapias adyuvantes (quimioterapia y radioterapia).

### OBJETIVO

Reportar el caso y la estrategia terapéutica en un paciente con un angiosarcoma primario de mama, patología muy poco prevalente.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 51 años, sin antecedentes patológicos de relevancia y sin historia de radioterapia previa, consulta por un nódulo palpable en mama derecha. Sin antecedentes heredofamiliares de patología mamaria.

Al examen físico, se palpa un nódulo de 3 cm en cuadrante superoexterno de mama derecha. Piel sana. Axilas clínicamente negativas.

Se solicitan estudios mamarios.

La ecografía informa en mama derecha un aumento difuso de la ecogenicidad y edema, más evidente en el plano anterior CSI. Engrosamiento dérmico de 3,5 mm. En hora 12 plano anterior se observa una imagen nodular oval, hipoecogénica, de márgenes circunscriptos con escasa vascularización al doppler, de 17 x 9 mm. En hora 11-12 de la misma mama, se visualiza otra imagen nodular de márgenes angulosos de 27 x 13 mm de diámetro, con vascularización periférica y central al doppler. En H9 periférico y plano posterior, se observan otras dos imágenes similares, de 29 x 9 mm y de 21 x 15 mm, respectivamente.

Axilas sin particularidades. Bi-Rads IV.

La mamografía muestra imágenes nodulares que podrían estar en relación con los hallazgos ecográficos. Axilas sin particularidades. Bi-Rads IV en conjunto con US.

Se realiza punción con aguja gruesa 14 G de los nódulos localizados en hora 9 plano posterior y en hora 11 de mama derecha. Se extraen 5 cilindros histológicos de cada uno.

La anatomía patológica muestra una proliferación neoplásica formada por vasos de pequeño y mediano calibre anastomosados, anastomosados, revestidos por endotelios de núcleos hiper cromáticos y pleomórficos. Se reconoce extravasación de eritrocitos y áreas de crecimiento sólido y ahusado. Por inmunohistoquímica la lesión resulta positiva para CD34 y CD31 y negativa para CK7. Marcadores D240 y HHV8 negativas. El diagnóstico es una proliferación vascular atípica vinculable a angiosarcoma.

Se solicitaron estudios de extensión: tomografía de cerebro, tórax y abdominopelviana con contraste endovenoso y centellograma óseo. La tomografía muestra un tejido con densidad de partes blandas en mama derecha, de aspecto polilobulado, que mide aproximadamente 39.5 x 87.8 mm, con áreas de realce nodular heterogéneo tras la administración de contraste IV, más evidente en fase portal, que presentan relación con rama de la arteria mamaria y torácica lateral. Asocia edema del tejido celular subcutáneo adyacente. No se observan adenomegalias mediastinales y axilares. Resto del estudio sin otros hallazgos que puedan vincularse a la patología en estudio. Centellograma óseo sin hallazgos de mención.

Se solicitó además una RMN mamaria con contraste, que no pudo ser realizada dado que el paciente es claustrofóbico.

Ante el diagnóstico, se indicó una mastectomía derecha. En la cirugía, se realizó incisión en piel tipo Stewart, resecaando sitio de punción previa y también se reseco parte del músculo pectoral mayor.

La anatomía patológica muestra, en ambos cuadrantes superiores de la mama, una lesión de coloración rojiza de márgenes irregulares y consistencia blanda - elástica, con áreas blanquecinas, que mide 8 x 6 x 5 cm. Los cortes histológicos evidencian una proliferación neoplásica de crecimiento infiltrativo y multinodular de arquitectura heterogénea. Vasos de pequeño y mediano calibre anastomosados revestidos por endotelios de núcleos hiper cromáticos y pleomórficos. Se reconocen además áreas de crecimiento sólido, de hemorragia y necrosis tumoral. Los márgenes quirúrgicos y la dermis se encuentran libres de lesión. La inmunohistoquímica informa que la proteína c-MYC es negativa (típicamente positiva en los angiosarcomas secundarios).

Se discutió el caso en el ateneo multidisciplinario de la Unidad de Mastología. Se indicó radioterapia post mastectomía y se consensuó con equipo de Oncología Clínica no realizar quimioterapia adyuvante en base a la falta de evidencia que respalde su indicación.

## DISCUSIÓN

Los sarcomas mamarios representan menos del 1% de los tumores primarios de mama y los angiosarcomas el 0,05%. Según deriven del endotelio de vasos sanguíneos o linfáticos, se denominan hemangiosarcomas o linfangiosarcomas. Existen pocos casos de angiosarcoma primario en mama masculina publicados en la literatura.

Los angiosarcomas se clasifican en primarios o secundarios. Los primarios son aquellos que surgen de novo en el parénquima mamario en pacientes sin antecedente de radioterapia. Suele presentarse como un nódulo mamario de rápido crecimiento, con piel sana. Es una proliferación vascular maligna que se encuentra dentro del parénquima mamario. Puede tener un patrón de crecimiento infiltrativo difuso, con disección del tejido adiposo y del estroma mamario. Los angiosarcomas primarios son fuertemente positivos para marcadores endoteliales (como CD31 y CD34) y carecen de la expresión de la proteína MYC.

Los angiosarcomas secundarios aparecen en pacientes con antecedente de radioterapia (normalmente tras un intervalo mayor 3 años) o con linfedema crónico después de una cirugía mamaria y axilar (síndrome de Stewart-Treves). Clínicamente, son lesiones cutáneas equimóticas con o sin ulceración, que van desde la dermis al tejido subcutáneo, con afectación más rara del parénquima mamario. Tienen un patrón de crecimiento infiltrativo y neofornativo, con al menos atipia citológica focal. Típicamente, sobreexpresan la proteína MYC por IHQ o amplifican por FISH.

Desde el punto de vista imagenológico, no tienen características patognomónicas y pueden imitar a un carcinoma invasor. El enfoque estándar para realizar el diagnóstico consiste en múltiples biopsias con aguja gruesa (14 - 16G).

Estos tumores se diseminan por vía hematogena fundamentalmente a los pulmones y, en menor medida, al hueso, hígado, SNC. Por este motivo, una vez arribado al diagnóstico, es fundamental solicitar estudios de extensión (Rx o Tc de tórax, TC de abdomen y pelvis y centellograma óseo, RMN de cerebro).

Todas las publicaciones coinciden en que la cirugía es la piedra angular del tratamiento. La cirugía conservadora y la mastectomía mostraron resultados comparables, siempre y cuando se consigan márgenes libres. Las cicatrices por punción y de biopsias incisionales deben ser removidas durante la cirugía.

No se recomienda la biopsia de ganglio centinela, dado que las metástasis en ganglios linfáticos son raras (menor al 5%).

No existe consenso sobre el uso de las terapias adyuvantes. En un metaanálisis publicado en el año 2019, se observó que las pacientes que realizaron cirugía y radioterapia tuvieron menor tasa de recaída local comparado con cirugía sola; la quimioterapia no mostró beneficio en términos de recaída. Ni la quimioterapia ni la radioterapia tienen impacto en la sobrevida global. La edad > 60 años, el tamaño tumoral > 5 cm, el alto grado histológico y las metástasis a distancia se asocian con peor sobrevida.

El pronóstico es malo. A pesar del tratamiento, la sobrevida a 5 años es de alrededor del 10 - 15 %.

## REFERENCIAS

1. Da Silva, Benedito Borges, et al. "A rare case of primary breast angiosarcoma in a male: a case report." *BMC cancer* 18 (2018): 1-4.
2. Abdou, Yara, et al. "Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis." *Breast Cancer Research and Treatment* 178 (2019): 523-533.
3. World Health Organization. (2019). *WHO classification of tumors, breast tumors* (5th ed. vol. 2). Lyon.
4. Ursino, Hernán, et al. "Sarcoma de mama. Experiencia en el Instituto Oncológico Ángel H. Roffo (IOAR)." *Rev. argent. mastología* (2019): 29-43.
5. Real, Nidia A., María T. Villalba Chaves, and Diego Valenzuela. "Angiosarcoma de mama." *Rev. argent. mastología* (2014): 7-21.

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

### REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

#### CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

- **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

- **Monografías.**

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

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

- **Cartas de lectores.**

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

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

## GENERALIDADES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

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

### Generalidades

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

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

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

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

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

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

## SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

### **Resumen**

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

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

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

### **Palabras clave**

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

### **Introducción**

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

### **Objetivo**

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

### **Material y método**

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

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

### **Resultados**

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

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

### **Discusión**

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

### **Conclusiones**

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

### **Citas bibliográficas (Referencias)**

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

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

#### **Artículos de Revistas**

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

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

#### **Capítulo en un libro**

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

**Libro**

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

**Internet**

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

**Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones**

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

**Tablas/Cuadros**

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

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

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

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

**Gráficos**

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

**Ilustraciones**

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

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