

157

REVISTA ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**

Órgano de la Sociedad  
Argentina de Mastología

Volumen 43  
Número 157  
Marzo 2024



SOCIEDAD  
ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**  
1967 · 2017

## **SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA**

### **COMISIÓN DIRECTIVA**

#### **PRESIDENTE**

*Dr. Luciano Cassab*

#### **VICEPRESIDENTE**

*Dr. Francisco Terrier*

#### **SECRETARIO**

*Dr. Carlos Martín Loza*

#### **PROSECRETARIO**

*Dr. Lucas Cogorno*

#### **TESORERO**

*Dra. Carola Allemand*

#### **PROTESORERO**

*Dr. Juan Isetta*

#### **DIRECTOR DE PUBLICACIONES**

*Dr. Gustavo Hauszpigiel*

#### **SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES**

*Dra. Sabrina Barchuk*

#### **SECRETARIA DE ACTAS**

*Dra. Verónica Fabiano*

#### **VOCALES TITULARES**

*1° Dr. Jorge Bustos*

*2° Dra. María Eugenia Azar*

*3° Dra. Gabriela Candás*

*4° Dr. Claudio Levit*

*5° Dr. Daniel Lehrer*

#### **VOCALES 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**

*Dra. Sabrina Barchuk*

#### **SECRETARIA EDITORIAL**

*Dra. Priscila Holub*

#### **EDITORES ASISTENTES**

*Dra. Lucrecia Ballarino*

*Dr. Gastón Berman*

*Dra. María Florencia Calvo*

*Dra. María Victoria Costanzo*

*Dr. Alejandro Di Sibio*

*Dra. Guillermina Eidenson*

*Dra. Verónica Fabiano*

*Dra. Lucila Hansen*

*Dra. María Noel Hernández*

*Dr. Carlos Molina*

*Dra. Ana Mariela Motta*

*Dr. Juan Paris*

*Dra. María Angélica Pollina*

*Dra. Luciana Sabatini*

*Dra. Verónica Sanchoyena*

*Dr. Francisco Von Stecher*

*Dra. Valeria Vidales*

*Dra. Alejandra Wernicke*

#### **CONSEJO ASESOR HONORARIO**

*Dr. Antonio Lorusso*

*Dr. Edgardo T. L. Bernardello*

*Dr. Juan Margossian*

*Dr. Jorge Novelli*

*Dr. Héctor D. Vuoto*

*Dr. Aníbal Núñez De Pierro*

*Dr. Jorge R. Gori*

*Dr. Roberto Castaño*

*Dr. Roberto Elizalde*

*Dr. Federico Coló*

*Dr. Eduardo González*

*Dr. Juan Luis Uriburu*

#### **CONSEJO ASESOR EDITORIAL INTERNACIONAL**

*Dr. Cicero De Andrade Urban (Brasil)*

*Dra. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)*

*Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)*

*Dra. Ana Lluch (España)*

*Dr. Vicente Martínez de Vega (España)*

*Dr. Juan Palazzo (USA)*

*Dr. Vicente Valero (USA)*

#### **EDICIÓN Y DISEÑO**

*Adosmouse*

*Estudio de diseño gráfico*

*adosmouse@gmail.com*

#### **SECRETARÍA GENERAL**

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

*C1058AAT - Buenos Aires, Argentina*

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

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

**ISSN 0326-2219**

## Sumario

### EDITORIAL

- 7** Historia y evolución del Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio.  
*Dr. Francisco Terrier*

### IN MEMORIAM

- 10** Prof. Emérito Dr. René A. Del Castillo

### SESIONES CIENTÍFICAS

#### TRABAJOS ORIGINALES

- 11** Análisis de la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama y reconstrucción mamaria utilizando el cuestionario BREAST-Q.  
Nuestra experiencia.  
*Luciana D`Angelo, María Delfina Ocampo, María Florencia Costa, Verónica Sanchotena, María Soledad Crespo Erramuspe*
- 43** Impacto clínico en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama.  
*M. Nasello, C. Alvarez, S. Barchuk, B. Bustos, A. Di Sibio, D. Fusari, G. Pizarro, M. Yoshida, A. Nuñez de Pierro, P. Rodriguez*

- 60** Supresión de la función ovárica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible: ¿Cuándo y Cómo? La experiencia en un centro universitario de la Ciudad de Buenos Aires.  
*Ángeles Nico, Natalia Zeff, Laura Lay, Ariel Sánchez, Dolores Mansilla, Hernán Ursino, Jorgelina Cavallero, Eduardo Armanasco, Juan Martín Ipiña, Gastón Berman, Vanesa López, Mariana Savignano, Andrea Aguilar, Marcela Ostojich, María Eugenia Azar, Valeria Cáceres*
- 74** Discordancia en el perfil inmunohistoquímico entre el tumor primario mamario y las metástasis ganglionares sincrónicas.  
*Natasha Nirenberg, Micaela Abrego, Milagros Cerda, Melisa Vivacqua, Valeria Mendez, Micaela Chiaramondia, Diego Valenzuela, Francisco Terrier, Elaine De Freitas, Ezequiel Perez Cayetano, Sebastian Marciano, Luis Barbera*

## TRABAJO ORIGINAL

- 92** Rol de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mamaria en el tratamiento neoadyuvante. ¿Cuál es su valor predictivo de respuesta patológica completa? Trabajo colaborativo institucional.  
*V. D. Sanchotena, L. D`Angelo, M. F. Costa, D. Ocampo, C. Deluca, D. A. Maltagliatti, M. S. Crespo Erramuspe, M. J. Pigni, P. C. Arias*
- 121** Reglamento de Publicaciones

## Summary

### EDITORIAL

- 7** History and evolution of the San Antonio Breast cancer symposium.  
*Dr. Francisco Terrier*

### IN MEMORIAM

- 10** Prof. Emérito Dr. René A. Del Castillo

### CIENTIFIC SESSION

#### ORIGINAL ARTICLES

- 11** Quality of life in breast cancer patients with breast reconstruction using BREAST-Q questionnaire. Our experience.  
Breast pathology service. Sanatorio dr. Julio méndez-obsba.  
*Luciana D`Angelo, María Delfina Ocampo, María Florencia Costa, Verónica Sanchotena, María Soledad Crespo Erramuspe*

- 43** Clinical Impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer  
*M. Nasello, C. Alvarez, S. Barchuk, B. Bustos, A. Di Sibio, D. Fusari, G. Pizarro, M. Yoshida, A. Nuñez de Pierro, P. Rodriguez*

- 60** Adjuvant ovarian suppression in premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer. When and how? The experience of a University Hospital in Buenos Aires.  
*Ángeles Nico, Natalia Zeff, Laura Lay, Ariel Sánchez, Dolores Mansilla, Hernán Ursino, Jorgelina Cavallero, Eduardo Armanasco, Juan Martín Ipiña, Gastón Berman, Vanesa López, Mariana Savignano, Andrea Aguilar, Marcela Ostojich, María Eugenia Azar, Valeria Cáceres*
- 74** Discrepancy in the Immunohistochemical Profile Between the Primary Breast Tumor and Synchronous Nodal Metastases.  
*Natasha Nirenberg, Micaela Abrego, Milagros Cerda, Melisa Vivacqua, Valeria Mendez, Micaela Chiaramondia, Diego Valenzuela, Francisco Terrier, Elaine De Freitas, Ezequiel Perez Cayetano, Sebastian Marciano, Luis Barbera*

## ORIGINAL ARTICLES

- 92** The role of breast magnetic resonance Imaging (MRI) in neoadjuvant treatment: What is its predictive value for pathological complete response? Institutional collaborative work  
*V. D. Sanchotena, L. D`Angelo, M. F. Costa, D. Ocampo, C. Deluca, D. A. Maltagliatti, M. S. Crespo Erramuspe, M. J. Pigni, P. C. Arias*
- 121** Publications Regulations

## HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL SIMPOSIO DE CÁNCER DE MAMA DE SAN ANTONIO

*Dr. Francisco Terrier*  
Vicepresidente - Sociedad Argentina  
de Mastología.

El Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio o SABCS como se lo denomina habitualmente, se llevó a cabo en diciembre de 2023. Esta última edición se desarrolló entre los días 6 y 10 del mencionado mes.

En la actualidad es indiscutible que este Simposio se ha transformado en uno de los dos o tres eventos anuales tradicionales de mayor importancia mundial. Los grupos de investigación y la industria presentan los resultados más importantes de sus investigaciones y los profesionales esperan año a año su desarrollo para conocer esta información y adaptar sus conductas y prácticas. Frecuentemente en las semanas siguientes al evento se revisan y actualizan las guías de uso habitual en la especialidad.

Para graficar su envergadura son útiles algunos números que nos orientan en forma práctica: el total de inscriptos fue de 10.900, participando 8.900 en forma presencial y 2000 en la modalidad virtual. Esta última quedó como posibilidad desde la pandemia de COVID. A pesar de esta modalidad, la cantidad de inscriptos presenciales fue mayor que en la edición de 2022. El origen de los inscriptos se repartió entre 102 países, dato que nos orienta sobre el alcance global del mismo.

Es interesante repasar sus orígenes, para conocer su desarrollo y evolución hasta haber adquirido la trascendencia que tiene en la actualidad.

La primera edición se llevó a cabo el 11 de noviembre de 1978 durante solo un día. Los doctores William McGuire y Charles Coltman decidieron iniciar un simposio con la idea de contar con un evento educativo destinado a los oncólogos de la ciudad de San Antonio. Esa edición inicial se realizó en un pequeño motel cercano al aeropuerto y contó con 50 asistentes.

Algunos de los disertantes de esta primera edición fueron los doctores Bernard Fisher y Marc Lippman.

El Simposio creció lentamente durante los años siguientes y en 1981 se extendió a dos días. Posteriormente los doctores McGuire y Coltman decidieron cambiar el enfoque general e incluir la investigación básica y la clínica, promocionando la presentación de resúmenes en forma oral y como posters.

Relata en un artículo el doctor McGuire que pensó que sería mejor que los médicos escucharan sobre la investigación básica y que los investigadores del laboratorio escucharan sobre la investigación clínica y los problemas que afectan a los pacientes.

Algunos artículos le atribuyen en forma retrospectiva a este cambio dispuesto por los organizadores, el valor de haber sido el primer evento en el que se inició la “investigación traslacional” o “translational research”, término acuñado recién en el año 1991 por el National Cancer Institute (NCI).

Otro dato que expone el crecimiento e importancia del evento es que en esta última edición de 2023 se aceptaron 1886 resúmenes para las diferentes formas de presentación.

Con este nuevo formato el Simposio creció rápidamente, trasladándose a los grandes hoteles del centro de San Antonio.

También fue uno de los primeros eventos que empezó a incluir, en forma novedosa inicialmente; a pacientes, ONGs y asociaciones civiles no solo como asistentes, sino también en la selección de temas y planificación previa del mismo.

El crecimiento en importancia y cantidad de inscriptos continuó en forma constante, trasladándose su realización al Centro de Convenciones de San Antonio, el que incluso hemos ido viendo crecer ediliciamente en la última década y sumar salones de dimensiones poco habituales por su gran tamaño.

Como reflejo de este crecimiento podemos ver la evolución de la cantidad de inscriptos al Simposio, que en el año 1990 alcanzó a 526, en el 2000 fue de 3800, en el 2010 de 9325, en el 2020 llegó a 9300 y como

ya mencionamos, en esta última edición se alcanzó el sorprendente número de 10.900 inscriptos.

Relata el doctor Kent Osborne, quien se sumó años después como director del Simposio cuando falleció el doctor McGuire, que en algunas ediciones se empezó a dividir las sesiones en salones para investigadores básicos y para médicos asistenciales, lo que rápidamente fue abandonado al percibir los organizadores que se estaban alejando del precepto inicial de interacción y transmisión de conocimiento mutuo entre los dos sectores.

En el año 2007 comenzó la organización conjunta entre el Centro de Investigación y Terapia del Cáncer (CTRC) de la University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA) y la American Association for Cancer Research (AACR). A partir de este hecho el Simposio paso a denominarse Simposio sobre Cáncer de Mama CTRC-AACR de San Antonio.

Desde el 2005, el Baylor College of Medicine se sumó como nuevo miembro a la organización del Simposio.

La organización del evento, que durante las décadas iniciales recayó sobre los miembros del Breast Center de la Universidad de Texas, tanto médicos como administrativos, evolucionó con la creación de estructuras científicas y administrativas específicas que trabajan en forma permanente a lo largo de todo el año.

En simultáneo con su crecimiento, la evolución del evento fue sumando Sesiones Pre-Simposio, Simposios Satélites, Sesiones de Revisión de los avances del año previo y otras formas de actualizar el programa, logrando a lo largo de los años mantenerse como un evento de importancia global, que une la investigación básica, la investigación clínica y la practica asistencial, facilitando la extensión del conocimiento y la llegada más rápida de este al mejor cuidado de las pacientes con cáncer de mama.

## IN MEMORIAM

# IN MEMORIAM: PROF. EMÉRITO DR. RENÉ A. DEL CASTILLO

Nacido en Villa Celina, Entre Ríos, el 5 de Junio de 1936.  
Casado con Elvira Calvo, sus hijos Paula, Marcela, Soledad y Andrés.  
Destacado futbolista en su juventud en el Club Don Bosco de Paraná, llegando a integrar la Selección Entrerriana.  
En Córdoba vistió los colores de los clubes Belgrano y Universitario, al tiempo que estudiaba Medicina en la Universidad Nacional de Córdoba.  
Anatomista apasionado y entusiasta de la cirugía. Desarrolló una brillante carrera dentro de la Ginecología Argentina y Latinoamericana, con especial inclinación por la Mastología.  
Fue Profesor Titular de la 2da. Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba, donde desarrolló una abnegada vocación docente tanto de pre como de postgrado y una intensa actividad de educación continua y extensión universitaria en distintas provincias. Maestro de la Ginecología y Obstetricia Latinoamericana; Fellow del American College of Surgeons.  
Merecedor de numerosos premios a nivel nacional e internacional.  
Autor de un sin número de trabajos científicos y libros de la especialidad.  
Doctor Honoris Causa de la Universidad Nacional de La Rioja.  
Ex presidente de FASGO.  
Maestro de numerosas generaciones de ginecólogos y mastólogos.  
Hombre de bien, amigo incondicional dotado de un carisma y humor muy especiales, que lo distinguieron a lo largo de su vida ejemplar.  
Quedará por siempre en la memoria de quienes tuvimos la oportunidad de conocerlo.

*Dr. Néstor Garello*

# Análisis de la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama y reconstrucción mamaria utilizando el cuestionario BREAST-Q.

*Luciana D`Angelo<sup>1</sup>, María Delfina Ocampo<sup>1</sup>, María Florencia Costa<sup>1</sup>, Verónica Sanchotena<sup>1</sup>, María Soledad Crespo Erramuspe<sup>2</sup>*

**Nuestra experiencia.**

**Servicio de Patología Mamaria-Sanatorio Dr. Julio Méndez-Osba**

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama es uno de los tumores más prevalentes con una incidencia de 22000 casos anuales en nuestro país. La reconstrucción mamaria forma parte del tratamiento, sin diferencias en el pronóstico y con mayor satisfacción por parte de las pacientes. Para evaluar la calidad de vida, surgen los PROMS "patient reported outcome measures" que cuantifican la percepción de las pacientes en cuanto a distintos factores que influyen en la calidad de vida posterior al tratamiento. BREAST-Q<sup>®</sup> es un cuestionario que evalúa resultados en pacientes intervenidas por distintas cirugías mamarias e incluye pacientes con cáncer de mama.

### Objetivo

Evaluar la calidad de vida y el índice de satisfacción de las pacientes intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama a las cuales se les realizó una mastectomía con reconstrucción mamaria inmediata o diferida con material heterólogo en el servicio de Patología Mamaria del Sanatorio Dr. Julio Méndez.

1 Servicio de Patología Mamaria, Sanatorio Dr. Julio Méndez

2 Jefa del servicio de Patología Mamaria del Sanatorio Dr. Julio Méndez

## Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal que incluyó pacientes intervenidas quirúrgicamente en el período 01/01/2012-01/10/2022. Se realizó el cuestionario BREAST-Q© Versión 2.0 traducido al español. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM© SPSS versión 21.

## Resultado

Se incluyeron 56 pacientes. La escala de menor puntaje fue la inherente al bienestar sexual y la de mayor puntaje fue aquella relacionada con la información recibida, la satisfacción con el cirujano y el equipo quirúrgico y el personal administrativo.

## Conclusión

El cuestionario BREAST-Q© constituye una herramienta útil para evaluar la satisfacción con la reconstrucción mamaria y analizar aquellos factores que influyen en la misma.

## Palabras Clave

Mastectomía, Reconstrucción mamaria, Calidad de vida

## ABSTRACT

### Introduction

Breast cancer is one of the world's most prevalent tumors with an incidence of 22000 cases per year in our country. Breast reconstruction is part of the treatment, not showing any differences in prognostic but showing more satisfaction reported by the patients. To measure quality of life PROMS (patient reported outcome measures) have been developed, which assess different aspects that may influence quality of life after receiving treatment. BREAST-Q© is a questionnaire that evaluates results in patients that have been through different breast surgeries and include breast cancer patients.

## Objective

To evaluate quality of life and satisfaction index in patients that had mastectomy followed by breast reconstruction immediate or differed using heterologous tissue. in Sanatorio Dr. Julio Méndez.

## Materials and method

This is a retrospective observational study that includes patients who underwent surgery between 01/01/2012 and 10/01/2022. We used BREAST-Q© Version 2.0 translated to spanish. For statistical analysis IBM© SPSS version 21 was used.

## Results

We included 56 patients. We observed the lowest score in the scale evaluating sexual wellbeing, and the highest in the one related to received information, surgical team and administrative staff.

## Conclusion

The BREAST-Q© questionnaire is a useful tool used to assess patient satisfaction related to breast reconstruction, evaluating how different aspects influence it.

## Key words

Mastectomy, Breast reconstruction, Quality of life.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en el mundo y es la principal causa de muerte por cáncer en nuestro país. En Argentina se diagnostican aproximadamente 22.000 casos anuales.<sup>1</sup> La cirugía es una parte esencial del tratamiento. Si bien la cirugía conservadora es en frecuencia el procedimiento más realizado para el tratamiento de cáncer de mama (sumado a las indicaciones actuales de neoadyuvancia que permiten reducir el volumen tumoral y aumentar la tasa de conservación mamaria), la mastectomía continúa siendo un procedimiento que se lleva a cabo en el 20-30% de las pacientes con cáncer de mama, así como también en aquellas que presentan una recidiva posterior al tratamiento conservador y en las pacientes con alto riesgo de tener esta enfermedad.<sup>2,3</sup>

Hay factores que también influyen en la decisión de realizar esta cirugía como lo es el riesgo de recurrencia, aunque la sobrevida es similar en ambos procedimientos quirúrgicos.<sup>4</sup>

Las mastectomías conservadoras como lo son la mastectomía con conservación de piel o skin sparing mastectomy (SSM) y la mastectomía con conservación de piel y areola-pezón o nipple-sparing mastectomy (NSM) han demostrado ser procedimientos seguros desde el punto de vista oncológico sin diferencias en el pronóstico con relación a las mastectomías no conservativas y con mejores resultados cosméticos e incremento en la satisfacción de las pacientes. Estas cirugías son un cambio de paradigma tal como afirmó el Dr. Umberto Veronesi “del tratamiento máximo tolerable al tratamiento mínimo eficaz”.<sup>5</sup> No solo no comprometen el resultado ni la eficacia de la cirugía oncológica sino que mejoran la imagen corporal de la paciente a la que se le ha realizado una mastectomía.<sup>6,7</sup>

La reconstrucción mamaria es un predictor de calidad de vida relacionada con la salud y es parte integral del tratamiento por cáncer de mama. Aquellas pacientes que realizan este procedimiento experimentan según diferentes publicaciones una mejor salud psíquica comparado con aquellas que no lo hacen, con una mejoría en la imagen corporal y reducción del estrés ocasionado por la mastectomía. Los materiales heterólogos (introducidos en 1980) han ganado terreno por la menor complejidad que esta cirugía representa en comparación con la utilización de colgajos autólogos y el buen resultado estético obtenido con los mismos. Aproximadamente el 70-80% de las reconstrucciones mamarias inmediatas está dada por la utilización de implantes mamarios (prótesis y expansores).<sup>8,9,10</sup>

La calidad de vida es un parámetro fundamental en la salud de los pacientes ya que la salud no solo es la ausencia de enfermedad, sino que es un estado de completo bienestar físico, mental y social.<sup>11</sup> Según datos reportados en la literatura, aproximadamente 1/3 de las pacientes operadas no están satisfechas con la decisión de la cirugía y los resultados cosméticos obtenidos.<sup>12,13</sup>

Para evaluar la calidad de vida, surgen los PROMS “patient reported outcome measures” que son cuestionarios que cuantifican la percepción de las pacientes en cuanto a distintos factores que influyen en la calidad de vida posterior al tratamiento.<sup>14</sup>

Medir los resultados utilizando estas herramientas se ha convertido en una parte fundamental de la evaluación de pacientes con cáncer de mama a las que se les va a realizar una cirugía oncoplastica y que además puede influir en la toma de decisiones. Estos cuestionarios deben mostrar confiabilidad (capacidad para producir puntajes consistentes y reproducibles) y validez (capacidad para medir lo que se

busca). Cumpliendo dichos requisitos, BREAST-Q<sup>®</sup> se ha convertido en el gold standard en cirugía mamaria.<sup>10</sup>

BREAST-Q<sup>®</sup> es un cuestionario “patient-reported outcome” (PROM) que evalúa cuanti y cualitativamente la satisfacción de las pacientes intervenidas por distintas cirugías mamarias. Es propiedad del Memorial Sloan Kettering Cancer Center y la Universidad British Columbia. La versión 1.0 fue publicada en el año 2009 y en el año 2017 se publicó la versión 2.0. Este cuestionario consta de seis módulos, en cuatro de ellos se incluyen pacientes con cáncer de mama.

Existen distintos factores que influyen en la calidad de vida luego de la reconstrucción mamaria que pueden ser inherentes al procedimiento quirúrgico (tipo de reconstrucción, tiempo postoperatorio, cantidad de cirugías, complicaciones, bilateralidad), a los tratamientos realizados (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia) y a las características de las pacientes (expectativas, edad, nivel de educación, índice de masa corporal) entre otros.<sup>15-20</sup>

El objetivo del presente trabajo es analizar la calidad de vida de las pacientes intervenidas quirúrgicamente por el Servicio de patología mamaria del Sanatorio Dr. Julio Méndez, mediante el cuestionario BREAST-Q<sup>®</sup> a las que se les realizó mastectomía seguida de reconstrucción mamaria inmediata o diferida con material heterólogo y evaluar qué factores demográficos, quirúrgicos o tratamientos adyuvantes influyeron en dichos resultados.

## MATERIALES Y MÉTODO

### 1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal que incluyó pacientes intervenidas quirúrgicamente por el servicio de Patología Mamaria del Sanatorio Dr. Julio Méndez en el período comprendido entre el 1/01/2012 y el 1/10/2022 a las cuales se les realizó mastectomía por cáncer de mama con reconstrucción mamaria inmediata o diferida con tejido heterólogo: expansor o implante (aquellas a las que se les colocó expansor debían tener el recambio del mismo por un implante definitivo) y que completaron el cuestionario BREAST-Q<sup>®</sup> Versión 2.0 traducido al español de Reconstrucción mamaria.

Los casos se seleccionaron a partir del registro de historias clínicas “Axónico” y la base de datos del Servicio de Patología mamaria.

Se les envió el cuestionario BREAST-Q® -Módulo Reconstrucción mamaria Postoperatorio- a las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Haber realizado la reconstrucción del complejo areola-pezón en aquellas pacientes a las que se les realizó skin sparing mastectomy no fue un requisito para participar del presente estudio. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado aceptando ser incluidas en el presente trabajo. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico (servicio de patología mamaria).

## 2. Población

### a. Criterios de inclusión:

- Pacientes intervenidas quirúrgicamente a las que se les realizó mastectomía por carcinoma invasor o in situ de mama y que finalizaron la reconstrucción mamaria al menos un mes previo a completar el cuestionario.
- Que fueron sometidas a reconstrucción mamaria inmediata o diferida con material heterólogo (implante mamario prepectoral o expansor retromuscular).
- Aquellas que completaron el cuestionario BREAST-Q® versión 2.0 en español (AR).

### b. Criterios de exclusión:

- Pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora.
- Pacientes que no completaron el cuestionario.
- Pacientes con carcinoma inflamatorio de mama.
- Pacientes metastásicas.
- Pacientes con mastectomía de reducción de riesgo sin un diagnóstico de cáncer de mama.

## 3. Variables analizadas

### a. Características de las pacientes:

- Edad al momento de la cirugía y en el momento de la realización de la encuesta.
- Máximo nivel de estudio alcanzado.
- Estado civil.
- Antecedentes personales de relevancia.

- Índice de masa corporal.
  - Tabaquismo.
- b. Características de la cirugía:
- Tipo de cirugía (mastectomía con conservación de piel y areola-pezón o mastectomía con conservación de piel sin conservación de complejo areola-pezón).
  - Momento de la reconstrucción (inmediata o diferida).
  - Reconstrucción mamaria en 1 o 2 tiempos.
  - Material heterólogo utilizado (implante o expansor).
  - Reconstrucción de complejo areola-pezón.
  - Forma de implante utilizado (redondo o anatómico).
  - Características del implante utilizado (liso, microtexturizado o poliuretano).
  - Realización de lipotransferencia.
  - Cantidad de intervenciones quirúrgicas.
  - Presencia de complicaciones.
  - Cirugía contralateral.
- c. Otras variables analizadas:
- Realización de radioterapia y momento en el que se llevó a cabo la misma (sobre expansor, prótesis o previa).
  - Realización de adyuvancia/neoadyuvancia (quimioterapia).
  - Tratamiento con hormonoterapia adyuvante.

#### 4. Cuestionario BREAST-Q®

El cuestionario BREAST-Q® consta de 6 módulos de los cuales cuatro son de cáncer de mama (módulo de mastectomía, reconstrucción mamaria, expectativas de reconstrucción mamaria y cirugía conservadora). El módulo de reconstrucción mamaria se subdivide en preoperatorio y postoperatorio. Cada pregunta puede utilizarse de manera independiente y no es un requisito completar todas las preguntas del cuestionario. En la tabla 1 se evidencian las diferentes escalas del módulo de reconstrucción mamaria.

Tabla 1. Escalas de reconstrucción mamaria.

RECONSTRUCTION MODULE	Items (Pre/Post)	Response Options	Recall	Scoring	FK (Pre/Post)
Psychosocial Well-Being *	10	none → all of the time	past week	0 to 100	7.0
Sexual Well-Being *	6	none → all of the time	past week	0 to 100	10.0
Cancer Worry*	10	disagree / agree	n/a	0 to 100	4.6
Fatigue*	10	very much/not at all	past week	0 to 100	4.7
Impact on Work*	8	disagree / agree	last working	0 to 100	5.3
Physical Well-Being: Chest	10/11	none → all of the time	past week	0 to 100	4.5/4.6
Satisfaction with Breasts	4/15	dissatisfied → satisfied	past week	0 to 100	2.7/4.6
Satisfaction with Abdomen	1/3	dissatisfied → satisfied	past week	single item	4.4/8.6
Physical Well-Being: Abdomen	4/7	none → all of the time	past week	0 to 1000	13.2/11.0
Implants	2	dissatisfied → satisfied	past week	single item	4.8
Animation Deformity	12	extreme → not bothered	past week	0 to 100	5.2
Nipple Reconstruction	1	dissatisfied → satisfied	past week	single item	10.3
Back Appearance†	8	none → all of the time	past week	0 to 100	1.2
Physical Well-Being: Back & Shoulder†	11	none → all of the time	past week	0 to 100	7.2
Sensation‡	9	no → complete feeling	past week	0 to 100	4.3
Breast Symptoms‡	15	a lot → not at all	past week	0 to 100	4.3
Sensation: Quality of Life Impact‡	8	very much/not at all	past week	0 to 100	7.4
Adverse Effects Radiation	6	not at all → a lot	past week	checklist	7.9
Information	15	dissatisfied → satisfied	n/a	0 to 100	7.7
Surgeon	12	disagree / agree	n/a	0 to 100	5.6
Medical Team	7	disagree / agree	n/a	0 to 100	5.1
Office Staff	7	disagree / agree	n/a	0 to 100	5.1

\*Core scales; †Latissimus Dorsi module; ‡Sensation module

Tabla 2. Preguntas del cuestionario que fueron realizadas a las pacientes.

En la tabla 2 se describen las preguntas que fueron realizadas a nuestras pacientes.

Bienestar psicosocial	Bienestar sexual	Bienestar físico
<b>1=Nunca 2= Pocas veces</b> <b>3= Algunas veces 4=Muchas veces</b> <b>5=Siempre</b>	<b>1=Nunca 2= Pocas veces</b> <b>3= Algunas veces 4=Muchas veces</b> <b>5=Siempre</b>	<b>1=Nunca 2= Algunas veces</b> <b>3=Siempre</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segura de sí misma socialmente</li> <li>• Emocionalmente capaz</li> <li>• Emocionalmente saludable</li> <li>• Valorada como las demás mujeres</li> <li>• Segura de sí misma</li> <li>• Femenina con la ropa puesta</li> <li>• Acepta su cuerpo</li> <li>• Normal</li> <li>• Como las otras mujeres</li> <li>• Atractiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexualmente atractiva</li> <li>• Cómoda durante la actividad sexual</li> <li>• Segura de sí misma sexualmente</li> <li>• Satisfecha con su vida sexual</li> <li>• Sexualmente segura con sus mamas cuando esta desnuda</li> <li>• Sexualmente atractiva al estar desnuda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor en tórax</li> <li>• Dificultad para mover brazo</li> <li>• Dificultad para dormir por molestias</li> <li>• Tirantez en la mama</li> <li>• Sensación de tirones</li> <li>• Molestia en la zona de la mama</li> <li>• Sensibilidad en la zona de la mama</li> <li>• Dolores agudos en la mama</li> <li>• Sensación de dolor</li> <li>• Sensación de latidos</li> <li>• Linfedema de brazo de cirugía mamaria</li> </ul>
Satisfacción con las mamas	Satisfacción con implante	
<b>1= Muy insatisfecha 2=Algo insatisfecha 3=algo satisfecha</b> <b>4=Muy satisfecha</b>	<b>1= Muy insatisfecha 2=Algo insatisfecha</b> <b>3=algo satisfecha 4=Muy satisfecha</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como se ve al espejo vestida</li> <li>• La forma de su mama con corpiño</li> <li>• Cuán normal se siente vestida</li> <li>• Tamaño de la mama reconstruida</li> <li>• Poder usar ropa más entallada</li> <li>• Cómo se alinean sus mamas entre sí</li> <li>• Cuán cómodo le quedan los corpiños</li> <li>• La suavidad de su/s mama/s reconstruída/s</li> <li>• Similitud de sus mamas en tamaño</li> <li>• Naturalidad de su/s mama/s reconstruída/s</li> <li>• Caída natural de su/s mama/s reconstruída/s</li> <li>• Sensación al tacto de su/s mama/s reconstruída/s</li> <li>• Sensación de su/s mama/s reconstruída/s como parte natural de su cuerpo</li> <li>• Cuán similares son sus mamas entre sí</li> <li>• Cómo se ve en el espejo desnuda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cantidad de pliegues que puede ver</li> <li>• Cantidad de pliegues que siente</li> </ul>	

Satisfacción con el cirujano	Satisfacción con el equipo médico/ personal administrativo
1=Totalmente desacuerdo 2=Algo en desacuerdo 3=Algo de acuerdo 4=Totalmente de acuerdo	1=Totalmente desacuerdo 2=Algo en desacuerdo 3=Algo de acuerdo 4=Totalmente de acuerdo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profesionalidad</li> <li>• Inspiró confianza</li> <li>• Se involucró en decisión</li> <li>• Fue reconfortante</li> <li>• Evacuó dudas</li> <li>• Si la hizo sentir cómoda</li> <li>• Fue minucioso</li> <li>• Facilidad para hablar con el/ella</li> <li>• Comprendió deseo de paciente</li> <li>• Sensible</li> <li>• Dedicó tiempo a las preocupaciones</li> <li>• Disponible en inquietud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profesionalidad</li> <li>• Respeto</li> <li>• Información que tenían</li> <li>• Amistosos/amables</li> <li>• Brindaron comodidad</li> <li>• Minuciosos</li> <li>• Dedicaron tiempo</li> </ul>

El mayor puntaje se asoció a mayor satisfacción con excepción de la escala de bienestar físico que fue a la inversa. Cada escala se transformó en otra con un score de 0 a 100 para su análisis estadístico.

### 5. Análisis Estadístico:

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico según tuvieran o no distribución normal. Para evaluar normalidad de las variables estudiadas se emplearon los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro Wilks. Para el análisis bivariado se utilizaron los test de U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis.

Se consideró estadísticamente significativa los test con valor  $p < 0,05$ . Para el análisis se utilizó el programa IBM© SPSS versión 21.

Gráfico 1. Pacientes incluidas en el presente trabajo

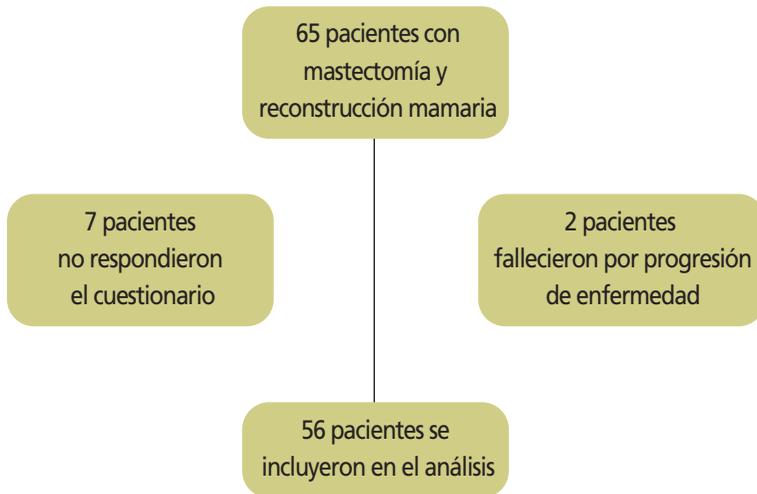


Tabla 3. Características demográficas y clínicas de las pacientes encuestadas (n=56).

Características	Resultados	IC95%
Edad actual, m (ds)	54,2 (10,5)	51,4-57
Nivel de estudio, n (%)		
Primario	3 (5,4)	1,8-14,6
Secundario	13 (23,2)	14,1-35,8
Terciario	31 (55,4)	42,4-67,6
Universitario	9 (16)	8,7-27,8
Estado civil, n (%)		
soltera	15 (26,8)	17-39,6
casada/pareja	29 (51,8)	39-64,3
viuda	5 (8,9)	3,9-19,3
divorciada	7 (12,5)	6,2-23,6
Antecedentes personales, n (%)	11 (19,6)	11,3-31,8
IMC, n (%)		
18,5 a 24,9	25 (44,6)	32,3-57,6
25 a 29,9	20 (35,7)	24,5-48,8
30 o más	11 (19,7)	11,3-31,8
Tabaquismo, n (%)	7 (12,5)	6,2-23,6

Referencias: IMC: índice de masa corporal, n: frecuencia, %: porcentaje, m: media, ds: desvío standard, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADO

Se contactaron 65 pacientes a las cuales se les realizó mastectomía con reconstrucción inmediata o diferida durante el período consignado. Se excluyeron siete pacientes que no completaron el cuestionario y dos pacientes que fallecieron como consecuencia de progresión de la enfermedad de base. De esta manera 56 pacientes fueron incluidas en el presente estudio (grafico 1).

### Características de las pacientes

Las características demográficas y clínicas se describen en la tabla 3. La edad media de las pacientes estudiadas fue de 54,2 años.

Alrededor del 72% de las pacientes tenían un nivel educativo terciario o universitario; Mas del 50% estaba casada o en pareja y el 19.6% refirió antecedentes personales (una paciente tenía diabetes mellitus, siete eran hipertensas y tres tenían ambas patologías).

Para determinar el índice de masa corporal, se utilizó la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ninguna paciente presentaba un índice de masa corporal menor a 18 o mayor a 35. La mayoría de las pacientes (n=25, 44,6%) tenían un peso dentro del intervalo considerado normal por la OMS (18.5-24.9). Veinte pacientes presentaban sobrepeso (35,7%). El 19,7% (n=11) de las pacientes presentaban obesidad tipo 1 al momento de la encuesta (tabla 4).

Índice de masa corporal (OMS)	Número de pacientes	Porcentaje
Bajo peso (<18.5)	0	0%
Peso normal (18,5-24,9)	25	44,6%
Sobrepeso (25-29,9)	20	35,7%
Obesidad tipo 1 (30-34,9)	11	19,7%
Obesidad tipo 2 (35-39,9)	0	0%
Obesidad tipo 3 (>40)	0	0%

Tabla 5. Características de la cirugía y tratamiento (n=56).

Características	Resultados	IC95%
Tiempo desde la cirugía, md (ri)	2 (4)	---
Reconstrucción mamaria, n (%)		
Inmediata	46 (82,1)	70,2-90
Diferida	10 (17,9)	10-29,8
Tipo de cirugía, n (%)		
Expansor recambio	37 (66,1)	53-77,1
Implante prepectoral	19 (33,9)	22,9-47
Cantidad de cirugías, n (%)		
1	18 (32,1)	21,4-45,2
2	21 (37,5)	9,8-33,3
3	17 (30,4)	19,9-43,3
Conservación CAP, n (%)		
No	28 (50)	37,3-62,7
Si	28 (50)	37,3-62,7
Reconstrucción CAP, n (%)		
No	23 (41,1)	29,2-54,1
Si	5 (8,9)	3,9-19,3
Lipotransferencia, n (%)		
No	54 (96,4)	87,9-99
Si	2 (3,6)	9,8-12,1
Complicaciones, n (%)		
Si	5 (8,9)	3,9-19,3
No	51 (91,1)	80,7-96,1
Radioterapia, n (%)		
No	46 (82,1)	70,2-90
Expansor	5 (8,9)	3,9-19,3
Implante	2 (3,6)	9,8-12,1
Previa	3 (5,4)	1,8-14,6

Sólo 7 pacientes eran tabaquistas al momento de la encuesta (y lo eran desde la cirugía).

### Características de la cirugía y tratamiento

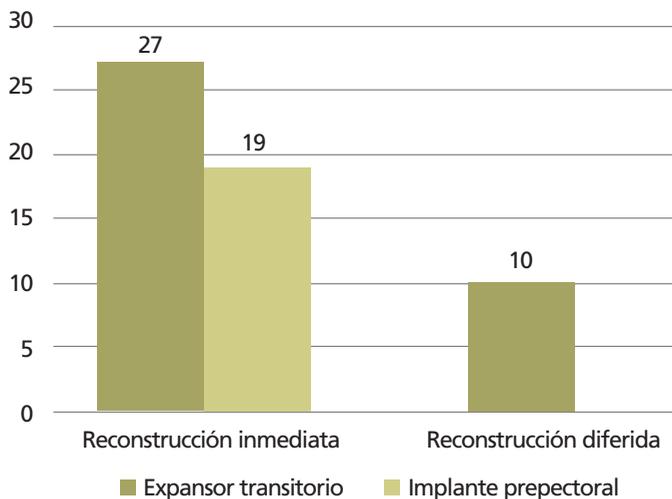
La encuesta se realizó al menos un mes después de completada la reconstrucción mamaria (es decir, aquellas pacientes a las cuales se les colocó el expansor transitorio debían tener realizado el recambio por un implante definitivo al menos un previo a realizar la encuesta). En la tabla 5 se evidencian las características de la cirugía y el tratamiento realizado. El tiempo mediano entre la cirugía hasta completar el cuestionario fue de 2 años.

Quimioterapia, n (%)		
No	21 (37,5)	9,8-33,3
Neoadyuvancia	18 (32,1)	21,4-45,2
Adyuvancia	17 (30,4)	19,9-43,3
Hormonoterapia, n (%)		
Si	36 (64,3)	51,2-75,5
No	20 (35,7)	24,5-48,8
Forma implante, n (%)		
Redondo	9 (16,1)	8,7-27,8
Anatómico	47 (83,9)	72,2-91,3
Implante, n (%)		
Liso	7 (12,5)	6,2-23,6
Microtexturizado	36 (64,3)	51,2-75,5
Poliuretano	13 (23,2)	14,1-35,8
Cirugía contralateral, n (%)		
Si	8 (14,3)	7,4-25,7
No	48 (85,7)	74,3-92,6
Tiempo postoperatorio en meses, md (RI)	10,5 (34,5)	---

Referencias: n: frecuencia, %: porcentaje, md: mediana, ri: rango Intercuartil, IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En el gráfico 2 se evidencia la distribución de pacientes según el tiempo en el que se realizó la reconstrucción mamaria. El 82,1% de las reconstrucciones fueron inmediatas (N=46). De estas pacientes, a 19 se les realizó reconstrucción con implante prepectoral y a 27 se les realizó colocación de expansor transitorio (retromuscular) seguido de recambio por implante definitivo en una segunda cirugía. A todas las pacientes a las que se les realizó reconstrucción mamaria diferida, se les realizó colocación de expansor transitorio retropectoral seguido de recambio por implante.

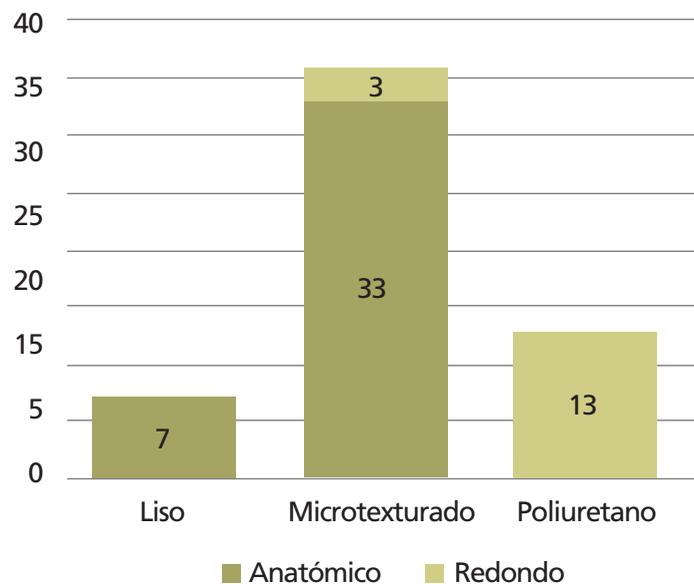
Gráfico 2: Distribución de pacientes según momento de reconstrucción y material heterólogo utilizado.



Según el tipo de procedimiento quirúrgico, a 28 pacientes se les realizó mastectomía con conservación de areola pezón o nipple sparing mastectomy (50%) y a la otra mitad, mastectomía sin conservación del complejo areola- pezón o skin sparing mastectomy. De estas últimas, a sólo cinco se les realizó reconstrucción del complejo (dos mediante colgajo local y tres con tatuaje tridimensional de areola-pezón).

Con respecto al tipo de implante (ya sea colocado de manera inmediata o luego del recambio de expansor), en el 58.9% de las pacientes se les realizó reconstrucción mamaria con implantes anatómicos microtexturizados (n=33) seguido de implantes anatómicos de poliuretano en el 23,2% (n=13), redondo liso en el 12,5% (n=7) y redondo microtexturizado en el 5,4% (n=3) (gráfico 3).

Gráfico 3: Tipo de implante utilizado.



Solo a dos pacientes se les realizó lipotransferencia, ambas intervenidas quirúrgicamente con expansor transitorio seguido de recambio por implante definitivo para mejorar dicho colgajo.

La mediana de cantidad de cirugías que presentaron las pacientes fue de 2 cirugías. Cabe destacar, que dentro de estas cirugías se incluye el recambio de expansor por un implante definitivo.

Cinco pacientes presentaron complicaciones (todas ellas con implante prepectoral): dos extrusiones protésicas en pacientes previamente irradiadas por cirugía conservadora diez y doce años antes que presentaron una recidiva por lo cual se llevó a cabo la mastectomía con reconstrucción (en uno de los casos se pudo colocar un expansor

transitorio y en otro se perdió la reconstrucción mamaria por necrosis extensa del colgajo), una paciente presentó contractura capsular Baker 2, otra infección de herida quirúrgica que respondió a tratamiento antibiótico y la última exposición del implante sin pérdida de la reconstrucción. Ninguna de las pacientes tabaquistas presentó complicaciones en relación con el procedimiento quirúrgico.

En 8 casos se realizó una intervención quirúrgica de la mama contralateral (14.3%). En tres de los mismos se realizó mastectomía contralateral (dos de ellas por alto riesgo, de las cuales en una se detectó mutación BRCA 2), y la tercera paciente por carcinoma mamario bilateral multicéntrico. A las 5 pacientes restantes se les realizó simetrización contralateral (en tres se realizó mastopexia y en las otras dos, mastopexia asociada a colocación de implante).

En relación con el tratamiento adyuvante, siete pacientes recibieron radioterapia (a cinco pacientes se les irradió el expansor y a dos el implante definitivo). Tres pacientes habían realizado radioterapia previa.

Con respecto al tratamiento sistémico, el 37,5% no realizó quimioterapia (N=21), 18 pacientes realizaron neoadyuvancia (32,1%) y 30,4% (N=17) realizaron quimioterapia adyuvante.

El tratamiento con hormonoterapia fue indicado en 36 pacientes, de las cuales tres completaron el tratamiento y 33 se encontraban en tratamiento al momento de la encuesta. Ninguna de estas había discontinuado el tratamiento hasta el momento de la realización del presente estudio.

### Resultados del cuestionario BREAST-Q©

En la tabla 6 se describen los resultados de las escalas estudiadas en el cuestionario BREAST-Q©.

La escala con menor puntaje fue el bienestar sexual, con una media de 66.5 puntos; las escalas con mayores puntuaciones resultaron ser las que evaluaron la satisfacción con la información recibida, con el cirujano, el equipo quirúrgico y el personal administrativo, todas ellas con un puntaje mayor a 90.

En la tabla 7 se muestran las diferencias entre las principales puntuaciones obtenidas en las escalas de calidad de vida relacionada con la salud y principales variables estudiadas.

Tabla 6. Resultados del cuestionario BREAST -Q.

Cuestionario BREAST-Q	Mínimo	Máximo	m (ds)	md (RI)
Bienestar psicosocial	32	100	81,2 (17,4)	83 (30,5)
Bienestar sexual*	0	100	66,5 (20,5)	70 (23,5)
Bienestar físico (mayor puntaje= mayor insatisfacción)	0	100	28,7 (29,6)	20 (40)
Satisfacción con los resultados de la cirugía:				
Mamas	24	100	76,8 (25)	78 (25)
Implantes	2	8	7,1 (1,3)	8 (2)
Satisfacción con la información	54	100	91,2 (12,5)	100 (15)
Satisfacción con el cirujano	75	100	98,2 (5,4)	100 (0)
Satisfacción con el equipo quirúrgico	57	100	96,9 (8,5)	100 (0)
Satisfacción con el hospital (administrativo)	36	100	90,5 (18,1)	100 (15)

\*en 3 pacientes no aplica

Referencias: m: media, ds: desvío standard, md: mediana, RI: rango intercuartil.

Con relación al bienestar psicosocial, el mayor puntaje lo tuvieron aquellas pacientes que sí tenían antecedentes de relevancia ( $p=0,016$ ) y presentaban un índice de masa corporal mayor a 30 ( $p=0,042$ ).

Con respecto al bienestar sexual al comparar las puntuaciones medias del tipo de cirugía, las pacientes con implante prepectoral presentaron mayores puntuaciones con significancia estadística en esta escala cuando se comparó con aquellas a las cuales se les colocó expansor transitorio como cirugía primaria (73,5 vs 63,2  $p=0,034$ ). La satisfacción fue mayor en aquellas pacientes que tuvieron una sola cirugía comparado con aquellas que tuvieron más de una (76,4,  $p=0,031$ ), en las que tuvieron conservación del complejo areola pezón (74,5 vs 59,4,  $p=0,003$ ); y aquellas que no realizaron radioterapia (70,3  $p=0,016$ ).

Para la escala de bienestar físico, solo se observó diferencia estadísticamente significativa en el tipo de implante utilizado. Las pacientes que se reconstruyeron con implante microtexturizado refirieron mayor satisfacción luego de la cirugía cuando se las comparó con la utilización de implantes lisos o de poliuretano (20,4  $p=0,024$ ).

En la tabla 8 se muestran las diferencias entre las puntuaciones medias en las escalas de satisfacción de las pacientes con el resultado quirúrgico (con las mamas e implantes) y las variables estudiadas.

Tabla 7. Diferencias entre las puntuaciones medias de las escalas de calidad de vida relacionada con la salud y las variables estudiadas (n=56)

Variables	Bienestar psicosocial	valor p	Bienestar sexual	valor p	Bienestar físico	valor p
Edad en encuesta		0,757*		0,952*		0,367*
<40	71 (0,0)		70 (0,0)		32 (0,0)	
40-49	80,8 (15,4)		66,7 (19,0)		34,9 (27,8)	
50-59	78,4 (18,9)		68,7 (19,5)		18,7 (23,8)	
60-69	86,5 (13,6)		64 (15,4)		29,8 (36,2)	
70 y más	81,5 (27,9)		64,6 (41,4)		31 (38,1)	
Nivel de estudio		0,098*		0,620*		0,975*
Primario	83 (29,4)		83,3 (28,9)		35 (44,4)	
Secundario	88,1 (14,5)		67,7 (22,2)		32,8 (33)	
Terciario	81,7 (15,9)		66,3 (16,5)		28,6 (31,1)	
Universitario	69 (18,8)		60 (27,1)		21,1 (12,5)	
Estado civil		0,505*		0,066*		0,721*
Soltera	79,1 (13,9)		65,7 (16,8)		24,5 (26,1)	
Casada/pareja	83,7 (19,1)		70,8 (22,9)		33,3 (32,3)	
Viuda	75,4 (20,9)		61,8 (15,2)		22,6 (35,8)	
Divorciada	79,7 (16,0)		50,8 (11,3)		23,1 (19,1)	
Antecedentes		<b>0,016**</b>		0,921**		0,770**
Si	<b>92 (12,7)</b>		66,1 (21,5)		26,6 (30,4)	
No	78,6 (17,5)		66,6 (20,5)		29,2 (29,7)	
IMC		<b>0,042*</b>		0,602*		0,943*
18,5 a 24,9	77,8 (16,1)		68,3 (18,5)		31,4 (35,9)	
25 a 29,9	79,4 (20,2)		62,2 (23,5)		26,9 (23,7)	
30 o más	<b>92,5 (9,8)</b>		69,7 (20,3)		26,0 (24,6)	
Tabaquismo		0,367**		0,774**		0,884**
Si	87,6 (17,3)		70,8 (25,2)		42,7 (49,4)	
No	80,3 (17,4)		66,0 (20,1)		26,7 (25,8)	
Edad en la cirugía		0,749*		0,765*		0,792*
<40	72,3 (4,2)		74,7 (8,1)		37,0 (16,1)	
40-49	80,7 (16,19)		66,2 (20,4)		25,5 (28,0)	
50-59	81,4 (17,6)		68,6 (18,9)		28,7 (29,4)	
60-69	84,0 (24,59)		54,9 (27,1)		29,3 (35,1)	
70 y más	85,7 (19,1)		74,3 (23,8)		42,7 (50,0)	
Reconstrucción		0,214**		0,599**		0,574**
Inmediata	82,6 (16,4)		66,7 (20,8)		28,7 (28,1)	
Diferida	75,0 (21,3)		65,9 (20,4)		28,9 (37,5)	
Tipo de cirugía		0,537**		0,034**		0,958**
Expansor	79,8 (19,3)	0,849*	63,2 (20,5)	0,031*	28,9 (30,6)	0,691*
Implante	84,1 (13,1)	0,538**	73,5 (19,3)	0,709**	28,3 (28,2)	0,502**

Cantidad cirugías		0,849*		0,031*		0,691*
1	83,9 (13,5)		76,4 (15,6)		28,1 (28,9)	
2	80,5 (16,6)		63,0 (17,8)		31,6 (30,2)	
3	79,4 (22,1)		61,3 (25,3)		25,8 (30,8)	
Complicaciones		0,538**		0,709**		0,502**
Si	86,8 (14,9)		59,5 (25,2)		39,2 (38,8)	
No	80,7 (17,7)		67,1 (20,3)		27,7 (28,8)	
Conservación CAP		0,463**		0,003**		0,217**
Si	83,6 (14,7)		74,5 (13,5)		34,6 (33,6)	
No	78,9 (19,8)		59,4 (23,1)		22,8 (24,0)	
Reconstrucción CAP		0,318**		0,348**		0,413**
Si	88,2 (12,3)		65,2 (12,3)		13,2 (13,7)	
No	76,8 (20,7)		58,1 (24,9)		24,9 (25,4)	
Lipotransferencia		0,573**		0,284**		0,600**
Si	87,0 (18,4)		85,0 (21,2)		30,0 (14,1)	
No	81,0 (17,5)		65,8 (20,3)		28,7 (30,1)	
Radioterapia		0,074*		0,016*		0,612*
No	83,8 (16,4)		70,3 (18,5)		30,0 (29,7)	
Expansor	60,2 (16,7)		40,2 (24,5)		11,6 (10,4)	
Implante	83,5 (4,9)		50,5 (3,5)		27,0 (18,4)	
Previa	76,0 (20,8)		66,3 (15,9)		38,0 (54,1)	
Quimioterapia		0,107*		0,100*		0,625*
No	84,9 (15,4)		74,0 (20,5)		31,9 (30,1)	
Neoadyuvancia	74,2 (17,7)		62,8 (22,6)		30,1 (33,5)	
Adyuvancia	84,2 (18,1)		62,5 (16,7)		23,4 (25,3)	
Hormonoterapia		0,491**		0,417**		0,149**
Si	82,5 (16,3)		68,0 (18,6)		22,2 (21,2)	
No	78,9 (19,4)		63,6 (24,0)		40,5 (38,4)	
Forma implante		0,502**		0,550**		0,866**
Redondo	79,7 (13,9)		68,6 (9,3)		39,3 (46,2)	
Anatómico	81,5 (18,1)		66,1 (21,9)		26,7 (25,5)	
Tipo de implante		0,163*		0,591*		0,024*
Liso	73,6 (13,5)		63,5 (8,6)		50,6 (46,7)	
Microtexturizado	80,6 (18,9)		65,0 (20,0)		20,4 (23,1)	
Poliuretano	87,0 (13,3)		72,3 (25,7)		40,1 (26,9)	
Cx contralateral		0,671**		0,196**		0,936**
Si	85,3 (14,1)		71,9 (7,4)		38,3 (44,8)	
No	80,6 (17,9)		65,6 (21,9)		27,1 (26,6)	

Tiempo postop.		0,345*		0,088*		0,961*
1 a 11	84,0 (13,6)		69,8 (19,2)		31,8 (34,0)	
12 a 23	84,7 (14,6)		72,9 (11,9)		23,1 (18,8)	
24 o más	75,0 (22,6)		58,7 (23,7)		26,6 (26,8)	

\*Kruskal Wallis \*\*U de Mann-Whitney CAP: Complejo areola pezón Cx: cirugía

En cuanto a estas escalas, se observó diferencias significativas para las variables índice de masa corporal (IMC): aquellas pacientes con un IMC igual o superior a 30 presentaron mayores puntajes en la satisfacción con las mamas (90,2,  $p=0,012$ ); para el tipo de cirugía, siendo las pacientes con implante prepectoral aquellas que presentaron puntajes más altos (85,1 vs 72,5,  $p=0,025$ ); también se observó diferencias con el tipo de implante ya que las pacientes con implantes microtexturizados tuvieron menor puntuación en relación a la satisfacción con las mamas siendo la mayor puntuación para los implantes de poliuretano (71,5 vs 88,1  $p=0,021$ ). Aquellas pacientes que tenían un tiempo postoperatorio más corto (entre 1 a 11 meses) presentaron mejores puntuaciones para esta escala (83,0  $p=0,039$ ). Para la escala de "Satisfacción con los implantes" no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en ninguna variable analizada.

Solo cinco de las 28 pacientes con mastectomía con conservación de piel (sin complejo areola pezón) realizaron reconstrucción de este último. Todas ellas mostraron un alto índice de satisfacción (si bien no

Tabla 8. Diferencias entre las puntuaciones medias de las escalas de satisfacción con los resultados quirúrgicos y las variables estudiadas (n=56).

VARIABLES	Satisfacción con las mamas	valor p	Satisfacción con los implantes	valor p
Edad		0,624**		0,768**
<40	67 (0,0)		7 (0,0)	
40-49	79,8 (79,8)		6,9 (1,6)	
50-59	69,6 (22,3)		7,4 (1,1)	
60-69	81,7 (16,7)		7,1 (1,0)	
70 y mas	76,8 (30,7)		7,3 (1,0)	
Nivel de estudio		0,193*		0,912*
Primario	87 (22,5)		7,7 (0,6)	
Secundario	80,2 (19,0)		6,9 (1,8)	
Terciario	78,2 (18,0)		7,2 (1,2)	
Universitario	63,6 (20,9)		7,2 (0,8)	

Estado civil		0,255*		0,911*
Soltera	78,6 (13,9)		7,0 (1,6)	
Casada/pareja	79,1 (21,0)		7,1 (1,2)	
Viuda	76,6 (14,6)		7,2 (0,8)	
Divorciada	63,1 (23,1)		7,4 (0,9)	
Antecedentes		0,568**		0,161**
Si	80,4 (13,9)		7,6 (0,7)	
No	75,9 (20,5)		7 (1,3)	
IMC		<b>0,012*</b>		0,330*
18,5 a 24,9	75,8 (18,8)		7,2 (1,0)	
25 a 29,9	70,5 (21,3)		7,0 (1,2)	
30 o más	90,2 (8,5)		7,3 (1,8)	
Tabaquismo		<b>0,961**</b>		0,771**
Si	76,6 (23,6)		7,0 (1,3)	
No	76,8 (19,0)		7,2 (1,3)	
Edad en la cirugía		0,913*		0,530*
<40	78,0 (19,1)		6,7 (0,6)	
40-49	75,2 (17,5)		7,2 (1,3)	
50-59	79,2 (20,5)		7,2 (1,5)	
60-69	73,6 (25,3)		7,0 (0,9)	
70 y mas	79,0 (20,5)		7,3 (1,3)	
Reconstrucción		0,271**		1,000**
Inmediata	78,4 (17,9)		7,2 (1,1)	
Diferida	69,2 (24,9)		6,9 (1,9)	
Tipo de cirugía		<b>0,025**</b>		0,097**
Expansor recambio	72,5 (20,8)		6,9 (1,4)	
Implante prepectoral	<b>85,1 (13,0)</b>		7,6 (0,7)	
Cantidad de cirugías		0,097*		0,342*
1	84,3 (12,9)		7,6 (0,7)	
2	75,8 (21,5)		7,0 (1,3)	
3	69,9 (20,7)		6,9 (1,6)	
Complicaciones		0,433**		1,000**
Si	83,8 (17,1)		7,2 (1,1)	
No	76,1 (19,6)		7,1 (1,3)	
Conservación CAP		0,102**		0,482**
Si	81,4 (15,1)		7,3 (1,1)	
No	72,1 (22,2)		7,0 (1,4)	
Reconstrucción CAP		0,413*		0,954**
Si	80,6 (12,5)		7,2 (0,8)	
No	70,2 (23,6)		7,0 (1,5)	

Lipotransferencia		0,187**		0,332**
Si	93,0 (9,9)		8,0 (0,0)	
No	76,1 (19,4)		7,1 (1,3)	
Radioterapia		0,243*		0,113*
No	78,3 (18,1)		7,2 (1,3)	
Expansor	61,4 (29,9)		6,4 (0,9)	
Implante	91,0 (12,7)		8,0 (0,0)	
Previa	69,3 (9,6)		6,7 (1,2)	
Quimioterapia		0,130*		0,121*
No	79,8 (16,4)		6,8 (0,3)	
Neoadyuvancia	79,7 (23,2)		7,1 (0,3)	
Adyuvancia	69,9 (17,7)		7,6 (0,2)	
Hormonoterapia		0,054**		0,587**
Si	73,5 (17,9)		7,1 (1,4)	
No	82,6 (20,9)		7,2 (1,0)	
Forma implante		0,964**		0,332**
Redondo	78,3 (12,3)		6,9 (1,2)	
Anatómico	76,4 (20,6)		7,2 (1,3)	
Tipo de implante		<b>0,021*</b>		0,571*
Liso	82,7 (15,5)		7,1 (1,2)	
Microtexturizado	71,5 (19,8)		7,0 (1,4)	
Poliuretano	<b>88,1 (14,8)</b>		7,5 (1,0)	
Cirugía contralateral	83,9 (12,3)	0,338**	7,0 (1,2)	0,637**
	75,6 (20,2)		7,2 (1,3)	
Tiempo posoperatorio		<b>0,039*</b>		0,207*
1 a 11	<b>83,0 (13,9)</b>		7,3 (0,9)	
12 a 23	78,2 (17,1)		6,2 (2,0)	
24 o mas	66,0 (23,9)		7,3 (1,0)	

\*Kruskal Wallis \*\*U de Mann-Whitney

estadísticamente significativo por el bajo número de casos, las tres pacientes a las que se les realizó tatuaje tridimensional alegaron un mayor índice de satisfacción con relación a la reconstrucción quirúrgica de pezón).

En la tabla 9 se muestran las diferencias entre las puntuaciones medias de las escalas de satisfacción con la atención recibida (satisfacción con la información recibida, con el cirujano, el equipo médico y el personal administrativo) y las principales variables estudiadas.

En líneas generales, el nivel de satisfacción fue alto en las cuatro variables analizadas, con un promedio de puntaje mayor a 90 en todas las escalas.

Se analizaron las principales variables sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas según edad de la paciente, nivel de estudio, estado civil, ni antecedentes personales.

Aquellas pacientes que tuvieron reconstrucción mamaria en dos tiempos, las que tuvieron al menos dos intervenciones quirúrgicas y aquellas encuestadas entre el primer y segundo año, mostraron mayor tasa de satisfacción estadísticamente significativa con el equipo tratante y personal hospitalario.

Tabla 9. Diferencias entre las puntuaciones medias de las escalas de satisfacción con la atención recibida y las principales variables estudiadas (n=56).

Variables	Satisfacción con la información	valor p	Satisfacción con el cirujano	valor p	Satisfacción con equipo quirúrgico	valor p	Satisfacción con el hospital	valor p
Edad actual		0,762*		0,789*		0,473*		0,570*
<40	91		100		100		100	
40-49	90,9 (11,9)		98,1 (6,1)		98,9 (3,7)		88 (20,4)	
50-59	89,6 (12,8)		98,5 (3,2)		92,9 (13,4)		92,1 (12,8)	
60-69	93,1 (11,7)		96,7 (7,8)		97,2 (7,4)		87,1 (24)	
70 y mas	92,3 (18,8)		100		100		100	
Nivel de estudio		0,380*		0,545*		0,641*		0,484*
Primario	100 (0,0)		100 (0,0)		100 (0,0)		100 (0,0)	
Secundario	87,3 (15,6)		97,7 (6,3)		94,2 (10,9)		92,4 (14,0)	
Terciario	92,9 (9,6)		97,6 (6,1)		98,3 (4,8)		90,4 (19,9)	
Universitario	91,2 (17,1)		100 (0,0)		95,2 (14,3)		84,9 (20,3)	
Estado civil		0,398*		0,711*		0,219*		0,512*
Soltera	92,4 (9,6)		97,4 (7,2)		96,7 (7,4)		87,4 (20,1)	
Casada/pareja	89 (13,8)		98,6 (4,0)		98,8 (4,9)		91,2 (19,0)	
Viuda	94,8 (11,6)		95,6 (9,8)		91 (12,4)		87,2 (17,9)	
Divorciada	94,9 (13,6)		100 (0,0)		93,9 (16,2)		96,1 (10,2)	
Antecedentes		0,319**		0,654**		0,623**		0,390**
Si	89,6 (10,7)		99,3 (2,4)		97,8 (7,5)		96 (11,1)	
No	91,6 (13,0)		97,9 (5,9)		96,8 (8,8)		89,1 (19,3)	

\*Kruskal Wallis \*\*U de Mann-Whitney

Edad cirugía		0,355*		0,650*		0,622*		0,609*
<40	97 (5,2)		100 (0,0)		100 (0,0)		100 (0,0)	
40-49	89,5 (12,6)		98,5 (5,5)		97,6 (9,3)		89,1 (17,5)	
50-59	93,3 (10,6)		98,5 (3,8)		95,8 (8,9)		89,8 (20,3)	
60-69	85 (18,1)		95 (9,3)		95,8 (8,6)		89,6 (21,5)	
70 y mas	100 (0,0)		100 (0,0)		100 (0,0)		100 (0,0)	
Reconstrucción		0,254**		0,738**		0,765**		0,475**
Inmediata	90,7 (12,4)		97,9 (5,9)		97,2 (7,2)		89,4 (19,4)	
Diferida	96,6 (13,6)		99,2 (2,5)		95,7 (13,6)		95,5 (9,7)	
Tipo de cirugía		0,788**		0,144**		0,009**		0,015**
Exp-recambio	91,4 (13,1)		99,1 (3,4)		98,6 (7,2)		94,1 (15,3)	
Imp prepectoral	90,8 (11,6)		96,4 (7,9)		93,7 (10,1)		83,4 (21,3)	
Cantidad de Cx		0,981*		0,128*		0,022*		0,065*
1	91,8 (11,2)		96,2 (8,1)		93,4 (10,3)		82,8 (21,8)	
2	91 (13,2)		98,4 (4,5)		99,6 (2,0)		91,4 (18,9)	
3	90,7 (13,7)		100 (0,0)		97,5 (10,4)		97,4 (7,6)	
Complicaciones		0,824**		0,824**		0,802**		0,738**
Si	88,6 (15,7)		98,4 (3,6)		95 (11,2)		91,2 (16,1)	
No	91,4 (12,3)		98,1 (5,6)		97,1 (8,3)		90,4 (18,5)	
Tiempo postop		0,890*		0,446*		0,109*		0,023*
1 a 11	91,6 (11,3)		97 (7,2)		95,6 (8,7)		84,4 (22,2)	
12 a 23	92,7 (6,0)		99,1 (2,7)		100 (0,0)		100 (0,0)	
24 o más	89,8 (16,6)		99,6 (1,9)		97,6 (10,1)		95,4 (10,9)	

## DISCUSIÓN

La reconstrucción mamaria forma parte integral del tratamiento por cáncer de mama. A pesar de que los tratamientos actuales han permitido reducir el porcentaje de mastectomías, dicho procedimiento continúa siendo realizado en aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer de mama y en aquellas pacientes que presentan alto riesgo de presentar esta enfermedad.<sup>3</sup>

Las encuestas de satisfacción de pacientes han ganado importancia para evaluar la percepción que ellos tienen, y es también una herramienta útil para definir tratamientos y mejorar la atención por parte de los equipos de salud. Cuando se lo compara con otros cuestionarios que analizan la calidad de vida, BREAST-Q® es específico de cirugía mamaria y analiza no solo la satisfacción del paciente, sino

también la relación con el cirujano, con la información recibida y la atención del personal administrativo.

BREAST-Q© permite analizar cada escala de manera independiente, siendo uno de los cuestionarios de preferencia en cirugía mamaria.<sup>21-23</sup>

En nuestro trabajo analizamos el bienestar psíquico, sexual y físico, así como los resultados obtenidos y la satisfacción con el equipo tratante y personal administrativo.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción con relación a la edad de las pacientes en la cirugía o al momento de completar la encuesta, aunque algunos trabajos refieren que la edad mayor a 40 años es un factor que se relaciona con la disminución de la calidad de vida. Esta falta de diferencia en nuestro trabajo podría deberse a nuestro tamaño muestral.<sup>24</sup> A su vez, estudios que evalúan la disfunción sexual en cáncer de mama arrojan resultados similares en relación con las pacientes postmenopáusicas.<sup>25,26</sup>

Aunque no fue estadísticamente significativo, las pacientes menores de 40 años manifestaron una mayor satisfacción con el equipo quirúrgico y el personal administrativo.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable según el nivel de estudios alcanzado por la paciente. En el trabajo publicado por García Solbas y colaboradores, las pacientes con nivel educativo menor refirieron menor satisfacción que aquellas con un mayor nivel educativo.<sup>3</sup>

El estado civil puede influir tanto en la decisión de reconstrucción (como lo muestra el trabajo de Sergesketter y colaboradores en el que se analizan 346,418 pacientes del SEER y concluyen que aquellas pacientes casadas o en pareja fueron más propensas a realizarse una reconstrucción mamaria), como así también en la calidad de vida, con reportes de mayor nivel de optimismo en aquellas pacientes casadas sobrevivientes de cáncer de mama.<sup>27,28</sup> En nuestro trabajo no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en las distintas escalas al dividir a las pacientes según su estado civil.

Contrariamente a lo esperado, las pacientes que presentaban algún antecedente de relevancia manifestaron una mayor satisfacción en las escalas de bienestar psicosocial. También lo hicieron aquellas

con un índice de masa corporal mayor a 30, con un puntaje medio de 92,5 ( $p=0,042$ ), quienes a su vez también tuvieron el mayor puntaje en la escala de satisfacción con las mamas (90,2  $p=0,012$ ). En el trabajo publicado por Koh y colaboradores, en el cual se analiza el impacto de la obesidad en la calidad de vida luego de la reconstrucción mamaria, aquellas pacientes con IMC mayor a 30, tenían puntajes de BREAST-Q<sup>®</sup> menores que aquellas pacientes sin obesidad (previo a la cirugía), sin embargo, este puntaje aumentaba luego de la cirugía sin diferencias entre ambos grupos de pacientes, al igual que lo describió por Atisha y colaboradores.<sup>29,30</sup>

Las pacientes con reconstrucción mamaria inmediata presentaron mayor satisfacción con sus mamas (aunque no estadísticamente significativo); en concordancia con lo publicado en varios trabajos.<sup>15,31</sup>

La reconstrucción mamaria prepectoral se asoció con un mayor bienestar sexual cuando se comparó con aquellas a las que se les realizó colocación de expansor retromuscular seguido de recambio por implante definitivo (63,2 vs 73,5  $p=0,034$ ). También tuvieron mayor satisfacción con sus mamas (72,5 vs 85,1  $p=0,025$ ). Esto podría deberse al menor dolor postoperatorio y la baja tasa de complicaciones que tiene esta técnica cuando se realiza en casos seleccionados; las pacientes con esta técnica quirúrgica también han demostrado, según otras publicaciones, tener mayor satisfacción con los resultados y mayor bienestar psicosocial.<sup>32,33,34</sup>

A su vez, tener un único procedimiento quirúrgico se asoció con un mayor puntaje en la esfera sexual siendo el menor puntaje para aquellas con tres cirugías (76,4 vs 61,3  $p=0,031$ ).

El tiempo de reconstrucción es un factor importante para considerar. Si bien en nuestro trabajo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el índice de satisfacción según el tiempo de reconstrucción (inmediata vs diferida), en otros trabajos se observó que aquellas pacientes a las cuales se les realizó una reconstrucción mamaria diferida reportaron menor bienestar cuando se las comparó con pacientes que fueron reconstruidas en la cirugía primaria.<sup>35</sup>

La evolución de la cirugía oncoplástica y las nuevas técnicas quirúrgicas han permitido aumentar el número de pacientes que se realizan reconstrucción mamaria en un solo tiempo. Dado que este trabajo reclutó pacientes desde el año 2012, se puede observar una mayor cantidad de cirugías con colocación de expansor (cifra que se ha modificado en nuestro servicio en el último período).

No observamos diferencias según la forma del implante (anatómico vs redondo). De acuerdo al tipo de superficie de los mismos, las pacientes con implantes microtexturizados tuvieron mayor satisfacción en la escala de bienestar físico (20,4 p=0,024) y aquellas con implantes de poliuretano tuvieron el mayor puntaje en relación con la satisfacción de las mamas, probablemente debido a que estos últimos se asocian a una menor contractura capsular, baja tasa de complicaciones y un resultado óptimo a largo plazo con una alta tasa de satisfacción evaluada en diferentes publicaciones.<sup>36-39</sup>

La resección del complejo areola pezón también tiene un impacto psicosocial; Al igual que lo observado en la bibliografía<sup>40,41</sup> aquellas pacientes a las que se les realizó la conservación del complejo areola-pezón presentaron mayor bienestar sexual que aquellas a las que no se les conservó el mismo (74,5 vs 59,4 p=0.003). Aunque solo cinco pacientes se habían realizado reconstrucción del complejo areola pezón al momento de la encuesta, aquellas que lo hicieron afirmaron estar satisfechas, con mayor puntaje en quienes se realizaron tatuaje tridimensional de areola pezón; creemos que esto podría deberse a que el mismo es un procedimiento ambulatorio que no requiere una intervención quirúrgica y es también una alternativa para aquellas pacientes en los cuales falló la reconstrucción quirúrgica del complejo areola pezón.<sup>42</sup>

Considerando las complicaciones como un evento asociado con la enfermedad o la intervención médica y que puede causar un resultado subóptimo, en este trabajo no se observaron diferencias en las escalas en las pacientes que tuvieron complicaciones y esto probablemente se deba al escaso tamaño muestral y a que en un solo caso se perdió la reconstrucción mamaria.<sup>43</sup>

La realización de lipotransferencia y la cirugía de la mama contralateral no se asociaron con un mayor puntaje en ninguna de las escalas evaluadas y esto también podría deberse al escaso número de pacientes que se realizaron dichos procedimientos. Otros estudios concluyen que la cirugía mamaria bilateral aumenta el bienestar psicosocial probablemente debido a la simetría y el mejor resultado estético.<sup>44</sup>

La radioterapia post mastectomía está asociada a mayor tasa de complicaciones cuando se compara con aquellas pacientes que no la reciben.<sup>45</sup> En un trabajo retrospectivo de 132 pacientes a las que se les realizó radioterapia post mastectomía en pacientes reconstruidas con implantes, la tasa de complicaciones fue del 15%, esto incluyó

infecciones, exposición del implante, hematomas y contractura capsular.<sup>46</sup> En nuestro trabajo ninguna paciente con radioterapia post mastectomía presentó complicaciones. Las pacientes que presentaron complicaciones fueron aquellas previamente irradiadas por cirugía conservadora con exposición protésica, perdiéndose en un solo caso la reconstrucción mamaria.

A su vez, la radioterapia tiene un efecto negativo en la calidad de vida y satisfacción con las mamas en pacientes con reconstrucción mamaria. En un trabajo publicado por Albornoz y colaboradores, en el cual se seleccionaron pacientes a las que se les realizó mastectomía y reconstrucción mamaria de tres centros de Estados Unidos y Canadá y que completaron el cuestionario BREAST-Q®, las pacientes irradiadas tuvieron menor satisfacción con sus mamas, con el resultado y menor bienestar psicosocial, sexual y físico cuando se las comparó con pacientes que no recibieron radioterapia.<sup>47</sup>

En nuestras pacientes la radioterapia tuvo un impacto negativo sobre el bienestar sexual con el peor puntaje en aquellas pacientes que habían realizado radioterapia sobre el expansor transitorio.<sup>48</sup>

No se vieron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la satisfacción en relación con la realización de tratamiento sistémico (quimioterapia y hormonoterapia). Observamos una alta adherencia a la hormonoterapia ya que ninguna de las pacientes había discontinuado la misma tempranamente.

Las pacientes que cursaban un postoperatorio temprano (1-11 meses), tuvieron la mayor puntuación con relación a la satisfacción con las mamas cuando se las comparó con aquellas que realizaron la encuesta luego de los dos años. En este último grupo, el promedio de meses de postoperatorio fue de 34 (29-120).

En líneas generales, la escala sexual fue la de menor puntuación. La mayor puntuación en esta escala la tuvieron las pacientes que habían tenido reconstrucción prepectoral, una sola cirugía, que no realizaron radioterapia y aquellas a las que se les conservó el complejo areola y pezón en concordancia con múltiples publicaciones mencionadas previamente.

Coincidentemente con otras publicaciones, el mayor índice de satisfacción se relacionó a la información recibida, a la atención del cirujano, el equipo quirúrgico y personal administrativo. Aquellas pacientes a las que se les colocó un expansor seguido de recambio por

implante, las que tuvieron más de una cirugía y aquellas que tenían más de un año postoperatorio tuvieron puntajes mayores; Esto podría deberse a la mayor interacción de estas pacientes con el equipo quirúrgico y el personal administrativo.

### **Debilidades y propuestas de mejora**

Este es un estudio retrospectivo con una muestra pequeña.

Si bien en el estudio observamos variables con significancia estadística, consideramos oportuno aumentar el tamaño muestral para co-tejar otras variables que creemos pueden haberse visto alteradas por el bajo número de pacientes.

Hay factores que influyen en la reconstrucción en nuestro medio en particular, como lo son la falta de cobertura del implante contralateral y el nivel socio económico de nuestras pacientes que hacen que en ocasiones no sea posible contar con dicha opción.

A su vez durante la emergencia sanitaria se postergaron los segundos tiempos de reconstrucción mamaria por lo cual el tamaño muestral se vio afectado.

Como propuesta de mejora creemos que sería de gran utilidad comparar el cuestionario postoperatorio con el módulo de reconstrucción preoperatorio en un futuro estudio prospectivo, aumentar el tamaño muestral y dar un mayor seguimiento a estas pacientes para evaluar el índice de satisfacción a lo largo del tiempo. También sería de gran interés evaluar estos parámetros en relación con los inherentes al tumor (tamaño tumoral, estadio) y a la reconstrucción mamaria como por ejemplo la utilización de mallas.

## CONCLUSIÓN

La mastectomía continúa siendo un procedimiento necesario en algunas ocasiones y la reconstrucción mamaria debe contemplarse como parte del tratamiento. Es importante analizar la calidad de vida de las pacientes que se han sometido a una mastectomía con posterior reconstrucción y evaluar qué factores pueden influir en la misma. El cuestionario BREAST-Q<sup>®</sup> proporciona una herramienta útil ya que no solo contempla la percepción de la cirugía sino también la satisfacción con el equipo quirúrgico y el hospital. En nuestras pacientes la escala de menor satisfacción fue la sexual, en coincidencia con múltiples estudios y la escala con mayor satisfacción fue la relacionada a la información administrada, al cirujano y equipo quirúrgico y al personal administrativo. Creemos necesario ampliar el tamaño muestral en un estudio prospectivo.

## REFERENCIAS

1. <https://gco.iarc.fr>. Último acceso 24 de mayo de 2023. ◀
2. Breast Cancer version 2.2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN guidelines). [www.nccn.org](http://www.nccn.org). 2021. ◀
3. García-Solbas S., Lorenzo-Liñán M.A., Castro Luna G. Long-Term Quality of Life (BREAST-Q) in Patients with Mastectomy and Breast Reconstruction. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 9707. ◀ ◀ ◀
4. Sinnadurai S, Kwong A, Hartman M et al. Breast-conserving surgery versus mastectomy in young women with breast cancer in Asian settings. *BJS Open* 2019; 3: 48–55. ◀
5. Galimberti V, Vicini E, Corso G., et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017 Aug; 34 Suppl 1: S82-S84. ◀
6. Vuoto H., Candás G., García A., et al. Mastectomía con ahorro de piel Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires. *Revista Argentina de Mastología* 2007; 26 (93): 281-296. ◀
7. González E., Rancati A., Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg* 2015; 4 (6):541-53. ◀
8. Fanakidou I., Zyga S., Alikari V., Tsironi M., Stathoulis J., Theofilou P., Mental health, loneliness, and illness perception outcomes in quality of life among young breast cancer patients after mastectomy: the role of breast reconstruction. *Qual Life Res*. 2018; 27:539-43. ◀
9. Dieterich M, Dragu A., Stachs A., Stuberta J., Clinical Approaches to Breast Reconstruction: What Is the Appropriate Reconstructive Procedure for My Patient? *Breast Care (Basel)*. 2017 Dec; 12 (6): 368–373. ◀
10. Liu L., Branford O., Mehigan S., BREAST-Q Measurement of the Patient Perspective in Oncoplastic Breast Surgery: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Aug; 6(8): e1904. ◀ ◀
11. [www.who.int](http://www.who.int). ◀
12. Chen C., Cano S., Klassen A., et al. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: A systematic review of patient-reported outcome measures. *Breast J*. 2010, 16, 587–597. ◀
13. Sugrue R., MacGregor G., Sugrue M., Curran S., Murphy L. An evaluation of patient reported outcomes following breast reconstruction utilizing Breast Q. *Breast* 2013, 22, 158–161. ◀
14. Cohen W., Mundy L., Ballard T., et al. The BREAST-Q surgical research: a review of literature 2009-2015. *Journal of plastic, reconstructive and aesthetic surgery*, 2016; 69: 149-162. ◀
15. Dauplat J., Kwiatkowski F., Rouanet P., et al. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2017 Aug; 104(9):1197-1206. ◀ ◀
16. Duraes E., Schwarz G., de Sousa J., et al. Factors influencing the aesthetic outcome and quality of life after breast reconstruction: A cross sectional study. *Annals of Plast Surg* 2020 Feb; 84(5):494-506. ◀
17. Kovačević P., Miljković S., Višnjić A., Kozarski J., Janković R. Quality of Life Indicators in Patients Operated on for Breast Cancer in Relation to the Type of Surgery-A Retrospective Cohort Study of Women in Serbia. *MDPI* 2020; 56(8):402. ◀
18. Browne J., Jeevan R., Gulliver-Clarke C., The Association Between Complications and Quality of Life After Mastectomy and Breast Reconstruction for Breast Cancer. *Cancer* 2017 Sep 15;123(18):3460-3467. ◀
19. Pusic A., Klassen A., Snell L., Measuring and managing patient expectations for breast reconstruction: impact on quality of life and patient satisfaction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Apr; 12(2): 149–158. ◀
20. Tarkowski R., Szmigiel K., Rubin A., et al. Patient's Education Before Mastectomy Influences the Rate of Reconstructive Surgery. *J Cancer Educ* 2017 Sep;32(3):537-542. ◀
21. Lagendijk M., van Egdom L., Richel C. et al. Patient reported outcome measures in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018 Jul;44(7):963-968. ◀
22. Seth I., Seth N., Bulloch G., Rozen W., Hunter-Smith D. Systematic Review of Breast-Q: A Tool to Evaluate Post-Mastectomy Breast Reconstruction. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2021 Dec 16;13:711-724. ◀
23. Pusic A., Klassen A., Scott A., Klok J., Cordeiro P., Cano S. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):345–353. ◀
24. Wang X., Zhu K., Ren L., et al. Quality of life and related risk factors after breast reconstruction in breast cancer patients. *Gland Surg* 2020 Jun;9(3):767-774. ◀
25. Costa F., Maltagliatti D., Magirena S., et al. Disfunción sexual en cáncer de mama: Efecto colateral. *Revista: Sociedad Argentina de Mastología*, 2021; 40(148): 80-100. ◀
26. Kuehn R., Casaubon J., Raker C., Edmonson D., Stuckey A., Gass J. Sexual Dysfunction in Survivorship; the Impact of

- Menopause and Endocrine Therapy. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(10): 3159-3165. ◀
27. Sergesketter A., Thomas S., Lane W., Shammam R., Greenup R., Hollenbeck S. The Influence of Marital Status on Contemporary Patterns of Postmastectomy Breast Reconstruction *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 May;72(5):795-804. ◀
28. Croft L., Sorkin J., Gallicchio L. Marital status and optimism score among breast cancer survivors *Support Care Cancer*. 2014 Nov;22(11):3027-34. ◀
29. Koh E., Watson D., Dean N. Impact of Obesity on Quality of Life After Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg* 2019 Dec; 83(6):622-628. ◀
30. Atisha D., Rushing C., Samsa G., et al. A national snapshot of satisfaction with breast cancer procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 361–369. ◀
31. Zhang C., Jiang H. Effect of Immediate Breast Reconstruction after Standardized Breast Cancer Surgery on the Quality of Life of Patients: A Prospective Multicenter Study *J Healthc Eng*. 2021 Oct 26; 2021: 2840043. ◀
32. Ching A., Lim K., Sze P., Ooi A. Quality of life, pain of prepectoral and subpectoral implant-based breast reconstruction with a discussion on cost: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Aug;75(8):2550-2560. ◀
33. Caputo G., Zingaretti N., Kiprianidis I., et al. Quality of Life and Early Functional Evaluation in Direct-to-Implant Breast Reconstruction After Mastectomy: A Comparative Study Between Prepectoral Versus Dual-Plane Reconstruction. *Clin Breast Cancer* 2021. ◀
34. Li Y., Xu G., Yu N., Huang J., Long X. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Plast Surg* 2020 Oct;85(4):437-447. ◀
35. Teo I., Reece G., Christie I. Body image and quality of life of breast cancer patients: influence of timing and stage of breast reconstruction. *Psychooncology*. 2016 Sep;25(9):1106-12. ◀
36. Rancati A., Soderini A., Dorr J., Gercovich G., Tessari L., Gonzalez E. One-step breast reconstruction with polyurethane-covered implants after skin-sparing mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013 Dec; 66 (12):1671-5. ◀
37. Gasperoni C, Salgarello M, Gargani G. Polyurethane-covered mammary implants: a 12-year experience. *Ann Plast Surg*. 1992; 29:303e8. ◀
38. Loreti A., Siri G., De Carli M., et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture. *Breast*. 2020 Dec; 54:127-132. ◀
39. Franceschini G., Scardina L., Di Leone A., et al. Immediate Prosthetic Breast Reconstruction after Nipple-Sparing Mastectomy: Traditional Subpectoral Technique versus Direct-to-Implant Prepectoral Reconstruction without Acellular Dermal Matrix. *J Pers Med*. ◀
40. Bailey C., Ogbuagu O., Baltodano P., et al. Quality-of-Life Outcomes Improve with Nipple-Sparing Mastectomy and Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017 Aug; 140 (2): 219-226. ◀
41. Mesdag V., Régis C., Tresch E., et al. Nipple sparing mastectomy for breast cancer is associated with high patient satisfaction and safe oncological outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Oct; 46(8): 637-642. ◀
42. Cha H., Kwon J., Kim E., Lee H. Tattoo-only nipple-areola complex reconstruction: Another option for plastic surgeons. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Apr;73(4): 696-702. ◀
43. Jacobs J., Jacobs M., Mavroudis C, et al. What is operative morbidity? Defining complications in a surgical registry database. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 1416-1421. ◀
44. Klapdor R., Weiß C., Kuehnle E., et al. Quality of Life After Bilateral and Contralateral Prophylactic Mastectomy With Implant Reconstruction. *Breast Care (Basel)*. 2020, 15(5): 519–26. ◀
45. Momoh A., Ahmed R., Kelley B., et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with preconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(1): 118-124. ◀
46. Roostaeian J., Pavone L., Da Lio A., Lipa J., Festekjian J., Crisera C. Immediate placement of implants in breast reconstruction: patient selection and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(4): 1407-1416. ◀
47. Albornoz C., Matros E., McCarth C., et al, Implant breast reconstruction and radiation: a multicenter analysis of long-term health-related quality of life and satisfaction. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul; 21(7): 2159-64. ◀
48. Hughes K., Brown C., Perez V., et al. The effect of radiotherapy on implant-based breast reconstruction in the setting of skin-sparing mastectomy: clinical series and review of complications. *Anticancer Res*. 2012; 32(2): 553-557. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias Dra. D'Ángelo. Te felicito por el trabajo, está bien prolijo. Quería preguntarte dos cosas que me llamaron la atención. Una es que la calidad de vida, la disfunción sexual, se vio más perjudicada o disminuida en pacientes mayores de cuarenta años, y uno interpreta o quiere creer, que quizás las pacientes menores de cuarenta años, mucho más jovencitas, tienen menos aceptación a la enfermedad y cuanto más grandes es como que nunca está aceptada, pero por ahí se sufre menos que siendo tan joven. ¿Eso por qué puede llegar a ser?

**Dra. D'Ángelo:** A nosotros también nos llamó la atención y en la bibliografía también se ve. El Hospital Curie presentó un trabajo en que las mujeres postmenopáusicas tardías también tuvieron una mayor disfunción. De todas maneras, no fue estadísticamente significativo. Pero las jóvenes tuvieron mayor satisfacción. Sí, nos llamó la atención.

**Dr. Cassab:** Después nombrás varias veces el tema de la satisfacción sexual. ¿Cómo estaría medido eso? Obviamente que en una paciente, su imagen corporal luego de una reconstrucción mamaria con implantes, se ve mucho mejor y no sufre esa presión psicológica y social que tiene por la mutilación después de la mastectomía. ¿Cómo se evalúa la disfunción sexual en la mejora, o sea como positivo, en pacientes en donde prácticamente pierden su sensibilidad al exponerse a una mastectomía bilateral con reconstrucción?

**Dra. D'Ángelo:** Nosotras lo evaluamos únicamente mediante este cuestionario, por eso después sería bueno profundizarlo en un futuro estudio, porque es bastante amplio. Habla desde la disfunción sexual hasta la satisfacción con el cirujano, entonces es demasiado amplio. Sería bueno profundizar en cada tema particular. Porque nosotros lo evaluamos únicamente con el cuestionario.

**Dr. Cassab:** Es así. Creo que ese "feed-back" y acompañamiento que se produce entre el cirujano y la paciente, estrecha la relación, porque son pacientes jóvenes, que pasan por una patología seria y en la oncoplastia se tiende mucho más a acompañar y a seguir de cerca a la paciente, que así se siente muy contenida.

**Dra. D'Ángelo:** Tal cual.

**Dr. Cassab:** Muchas gracias doctora. Gracias a todos.

# Impacto clínico en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

M. Nasello<sup>1</sup>, C. Alvarez<sup>2</sup>,  
S. Barchuk<sup>3</sup>, B. Bustos<sup>4</sup>,  
A. Di Sibio<sup>5</sup>, D. Fusari<sup>6</sup>,  
G. Pizarro<sup>3</sup>, M. Yoshida<sup>3</sup>,  
A. Nuñez de Pierro<sup>7</sup>,  
P. Rodriguez<sup>8</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El tiempo óptimo transcurrido entre la cirugía primaria del cáncer de mama y el inicio de la quimioterapia (TAQ) es un tema de debate. En el presente trabajo evaluamos la asociación entre el TAQ y su posible impacto en la supervivencia.

### Material y método

Fueron incluidas pacientes de nuestra institución con diagnóstico de cáncer de mama estadio I- III que hayan realizado quimioterapia adyuvante en el período 2007-2019. Las pacientes fueron categorizadas en dos grupos de acuerdo al TAQ:  $\leq 60$  y  $>60$  días. Los indicadores de supervivencia fueron calculados y comparados de acuerdo al TAQ.

### Resultado

No se observaron diferencias en las tasas de incidencia de recidiva local, enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre ambos grupos. La supervivencia libre de recurrencia local (SLRL) a 5 años fue de 95,95% y 92,54% para el grupo TAQ  $\leq 60$  vs  $>60$  días, respectivamente, con un valor de  $p= 0,110$ . La supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) a 5 años fue de 85,99% y 84,14% para el grupo  $\leq 60$  vs  $>60$  días, respectivamente,  $p= 0,8342$ . La

- 1 Instructora de Residentes. Unidad de Mastología Hospital Fernández  
2 Residente Mastología. Unidad de Mastología Hospital Fernández  
3 Médico de planta. Unidad de Mastología Hospital Fernández  
4 Jefe de Servicio Oncología. Hospital Fernández  
5 Médico de planta. Hospital Argerich  
6 Ex Jefe de Sección Patología Mamaria. Unidad de Mastología Hospital Fernández  
7 Consultor Honorario. Unidad de Mastología Hospital Fernández  
8 Jefe de Sección Patología Mamaria. Unidad de Mastología Hospital Fernández

Correo electrónico: macarena.nasello@gmail.com

SLE a 5 años fue de 82,02% y 78,59% para el grupo TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  días, respectivamente,  $p = 0,7355$ . Se realizó un sub-análisis con los escenarios de mayor riesgo: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, invasión linfo-vascular (ILV), receptores hormonales negativos, Her2/neu sobre-expresado, tamaño tumoral  $> 2$  cm y alta carga de enfermedad axilar (pN2-3); no observándose diferencias estadísticamente significativas para SLRL, SLED ni SLE.

## Conclusión

El efecto de la demora en el TAQ fue evaluado en múltiples estudios retrospectivos con resultados contradictorios. En nuestro trabajo no hemos podido observar que exista una asociación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  y  $> 60$  días) y los indicadores de supervivencia seleccionados (SLRL, SLED, SLE).

## Palabras Clave

Cáncer de mama, quimioterapia adyuvante, pronóstico, demora

## ABSTRACT

### Introduction

For patients with breast cancer the optimal time to initiation of adjuvant chemotherapy after definitive surgery is unknown. We evaluated the association between time to chemotherapy (TTC) and its possible impact on survival.

### Materials and method

Patients from our institution with a diagnosis of stage I-III breast cancer who had undergone adjuvant chemotherapy in the period 2007-2019 were included. The patients were categorized into two groups according to the TTC:  $\leq 60$  and  $> 60$  days. Survival indicators were calculated and compared according to the TTC.

### Results

No differences were observed in the incidence rates of local recurrence, distant disease, and disease-free survival (DFS) between both groups. The 5-year local recurrence-free survival (SLRL) was 95.95% and 92.54% for the TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively, with a  $p$  value = 0.110. The 5-year distant disease-free survival (DFS) was

85.99% and 84.14% for the  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively,  $p=0.8342$ . The 5-year DFS was 82.02% and 78.59% for the TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively,  $p=0.7355$ . A sub-analysis was performed with the highest risk scenarios: age  $\leq 40$  years, premenopause, high histological grade, lymphovascular invasion (LIV), negative hormone receptors, overexpressed Her2/neu, tumor size  $> 2$  cm and discharge load of axillary disease (pN2-3); no statistically significant differences were observed for SLRL, SLED or SLE.

## Conclusion

The effect of delay on the TAQ was evaluated in multiple retrospective studies with conflicting results. In our work we have not been able to observe that there is an association between the time of initiation of chemotherapy ( $\leq 60$  and  $> 60$  days) and the selected survival indicators (SLRL, SLED, SLE).

## Key words

breast cancer, adjuvant chemotherapy, timing, prognosis, delay

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea y ciertos subtipos como el triple negativo (CMTN) y el Her2/neu sobre-expresado están asociados a un mayor riesgo de recurrencia, y un mayor beneficio de la quimioterapia (QT).

Numerosos meta-análisis han demostrado que la QT adyuvante disminuye hasta un 30-40% el riesgo de muerte por cáncer de mama.<sup>1</sup> Ciertos estudios han definido el TAQ óptimo de manera arbitraria, y aunque para la mayoría de las pacientes este tiempo promedia las "semanas", no está claro si el retraso en el inicio de la QT está asociado a resultados adversos.<sup>2</sup>

Un estudio retrospectivo del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM, El Álamo I y II) que incluyó 2782 pacientes, concluye que el TAQ óptimo en estadios iniciales de CM es desconocido, y en el mismo no se han encontrado diferencias en los indicadores de supervivencia para los distintos grupos estudiados.<sup>3</sup>

Según las guías "National Initiative for Cancer Care Quality" (NICCCQ) elaboradas por ASCO/ NCCN, el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la QT aceptado es de 120 días para mujeres menores de 70 años con CM con receptores hormonales negativos.<sup>4</sup>

Realizamos este estudio retrospectivo utilizando la base de datos de nuestra institución para obtener información actual en este campo

y dilucidar si existe asociación entre el TAQ y los indicadores de supervivencia utilizados.

El objetivo primario de este trabajo fue determinar si el tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) es un factor pronóstico independiente para SLRL, SLED y SLE en pacientes diagnosticadas con CM estadios I a III.

El objetivo secundario fue evaluar el impacto del TAQ en subgrupos con características clínico-patológicas más desfavorables: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, ILV, receptores hormonales negativos, Her2/neu sobre-expresado, tamaño tumoral  $> 2$  cm y alta carga de enfermedad axilar (pN2-3).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con cáncer de mama estadios I a III, tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital J. A. Fernández, en el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2019. Se obtuvieron los datos clínicos del registro de cáncer de mama institucional; las historias clínicas fueron seleccionadas en forma consecutiva. Se excluyeron pacientes con tumores bilaterales y aquellas que realizaron neoadyuvancia, pacientes embarazadas, hombres y CM inflamatorio.

Un total de 1581 pacientes con CM recibieron tratamiento quirúrgico durante el período estudiado. Fueron excluidas del estudio 634 pacientes que no recibieron QT adyuvante, 116 sin datos de fecha de inicio de QT exacta, 98 pacientes que presentaban CM bilateral, 355 que realizaron quimioterapia neoadyuvante, 10 embarazadas, 1 hombre y 2 CM inflamatorio. De esa forma, la muestra quedó conformada por 365 mujeres que recibieron cirugía y quimioterapia adyuvante.

Se describió y analizó el perfil clínico, anatómo-patológico, de tratamiento y de recurrencia asociado a ellos. Las variables en estudio fueron: edad (dicotomizada  $\leq 40$  vs.  $> 40$  años como factor de riesgo), estatus menopáusico definido de acuerdo a las guías NCCN para CM<sup>5</sup>, tratamiento quirúrgico categorizado como "mastectomía" y "cirugía conservadora", grado histológico categorizado en alto grado vs. bajo/intermedio grado (clasificación de Nottingham)<sup>6</sup>, receptores hormonales de Estrógeno y de Progesterona (Guía ASCO/CAP 2010), expresión de Her-2 neu (Guía ASCO/CAP 2010), invasión linfo-vascular (ILV)<sup>7,8</sup>, pT y pN según la clasificación la pTNM de la AJCC/UICC, 8<sup>a</sup> versión<sup>9</sup>, pT fue dicotomizado en tumores  $\leq 2$  cm vs.  $> 2$  cm y pN fue dicotomizado en pN0-1 vs. pN2-3.

Además se evaluó el tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) y se registraron los esquemas de drogas utilizadas: AC (doxorubicina- ciclofosfamida), AC+T (paclitaxel), CMF (ciclofosfamida- metotraxato-5 fluoruracilo), otras. Se evaluaron los eventos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de recurrencia local (SLRL) y supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED). La SLE fue medida en meses desde el día en el cual se realizó la cirugía hasta el día en el cual se realizó el diagnóstico de recidiva loco-regional, a distancia, o muerte. En el caso de las pacientes que no presentaron recidiva de la enfermedad, la SLE fue medida hasta el día de la última consulta registrada en la historia clínica. Al analizar SLE se consideró enfermedad a la presencia de una recidiva loco-regional o recidiva a distancia, (categorizada en SI/NO). La SLR y SLED fueron medidas y definidas de acuerdo a los mismos conceptos que la SLE pero para los eventos recurrencia local y enfermedad a distancia.

Se consideró recidiva local a un nuevo evento de cáncer de mama en la mama homolateral tratada (luego del tratamiento quirúrgico conservador); o en la pared torácica homolateral, incluida la piel (luego de una mastectomía). Se consideró recidiva regional a la reaparición del cáncer en los ganglios linfáticos homolaterales axilares, supraclaviculares, infraclaviculares, o mamarios internos. Se definió, en los casos de recidiva loco-regional, que el cáncer ha reaparecido si se ha realizado dicho diagnóstico a través de un estudio histológico. Se consideró metástasis a la recurrencia del cáncer en órganos distintos a los definidos en los párrafos anteriores. Se definió, en los casos de recidiva a distancia, que el cáncer ha recurrido si se ha confirmado dicho diagnóstico mediante un estudio citológico o histológico; o mediante estudios de imágenes alta y suficientemente sugestivos de recidiva a distancia según la consideración del equipo médico tratante, basada en guías internacionales de diagnóstico y tratamiento del CM.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado según correspondiera. Para analizar si el tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) fue un factor de riesgo independiente para los eventos en estudio se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox informando los riesgos relativos como hazard ratio (HR). Además se realizaron diferentes subanálisis en escenarios de mayor riesgo: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, presencia de invasión linfo-vascular, receptores hormonales negativos, Her-2/neu sobre-expresado, pT $>2$ cm y pN2-3. Las probabilidades de padecer el evento de inte-

rés en función del tiempo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier (KM) y el test de log-rank. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADO

### Características clínicas, anátomo-patológicas y de tratamiento

Se encontraron 365 pacientes con carcinoma invasor de mama en estadio I, II o III, quienes recibieron tratamiento primario quirúrgico, de las cuales 152 iniciaron el tratamiento adyuvante con quimioterapia dentro de los 60 días posteriores a la cirugía (41,64%; IC95%=36,53-46,88) y 213 lo hicieron más allá de los 60 días (58,36%; IC95%=53,11-63,46%). La mediana de seguimiento fue 47 meses (RIC 25-75 meses). En la Tabla 1 se observan las características de las pacientes de acuerdo al tiempo de inicio de la quimioterapia.

Tabla 1. Características clínicas, anátomo-patológicas y del tratamiento de la muestra.

	TODAS	≤60días	>60días	
	N= 365	N= 152	N= 213	p
<b>EDAD</b>				
Mediana	54 ± 11,4	52,5 ± 11,5	55 ± 11,2	0,042
<b>ESTATUS MENSTRUAL</b>				
Pre menopáusica	151 (41,4%)	75 (49,3%)	76 (35,7%)	0,009
Post menopáusica	214 (58,6%)	77 (50,7%)	137 (64,3%)	
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>				0,677
≤20 mm	118 (32,3%)	53 (34,9%)	65 (30,5%)	
>20 mm	246 (67,4%)	99 (65,1%)	147 (69%)	
desconocido	1 (0,3%)	0	1 (0,5%)	
<b>ESTATUS GANGLIONAR</b>				0,777
N0	129 (35,3%)	51 (33,5%)	78 (36,6%)	
N1	135 (37%)	61 (40,1%)	74 (34,8%)	
N2-N3	96 (26,3%)	39 (25,7%)	58 (27,2%)	
desconocido	5 (1,4%)	1 (0,7%)	3 (1,4%)	
<b>INMUNOFENOTIPO</b>				0,149
RH+ Her2 negativo	228 (62,5%)	99 (65,1%)	126 (59,1%)	
Triple Negativo	48 (13,1%)	23 (15,1%)	25 (11,7%)	
Her2/neu sobre-expresado	78 (21,4%)	27 (17,8%)	51 (23,9%)	
Desconocido	11 (3%)	3 (2%)	11 (5,3%)	

GRADO NOTTINGHAM				0,856
I y II	218 (59,7%)	92 (60,5%)	126 (59,1%)	
III	122 (33,5%)	50 (32,9%)	72 (33,8%)	
Desconocido	25 (6,8%)	10 (6,6%)	15 (7,1%)	
ILV				0,01
Positiva	161 (44,1%)	56 (36,8%)	105 (49,2%)	
Negativa	188 (51,5%)	91 (59,9%)	97 (45,5%)	
Desconocido	16 (4,4%)	5 (3,3%)	11 (5,3%)	
TIPO CIRUGIA				0,219
Mastectomía	131 (35,9%)	49 (32,2%)	82 (38,5%)	
Conservadora	234 (64,1%)	103 (67,8%)	131 (61,5%)	
ESQUEMA QT				
AC	62 (17%)	33 (21,7%)	29 (13,6%)	
AC+T	203 (55,6%)	85 (56%)	118 (55,4%)	
CMF	43 (11,7%)	14 (9,2%)	29 (13,6%)	
Otros	57 (15,7%)	20 (13,1%)	37 (17,4%)	

*Supervivencia libre de recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad*

En la tabla 2 se observan las tasas de incidencia (informadas en casos nuevos por 100 personas/años), la cantidad de eventos, los porcentajes de supervivencia a 5 años y el HR con para toda la muestra y luego para cada uno de los grupos evaluados; para cada uno de los 3 eventos estudiados.

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de RL (recidiva local) al comparar los grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días, con 1,39 vs. 0,96 casos por 100 personas/años respectivamente ( $p=0,4770$ ) ni en el HR de RL (HR=1,41; IC 95% 0,53- 3,72;  $p=0,485$ ). La SLRL a 5 años para el grupo TAQ  $\leq 60$  días fue de 99,95% y para el grupo TAQ  $>60$  días fue 92,54%; resultando esta diferencia no estadísticamente significativa;  $p=0,4827$  (gráfico 1 de KM).

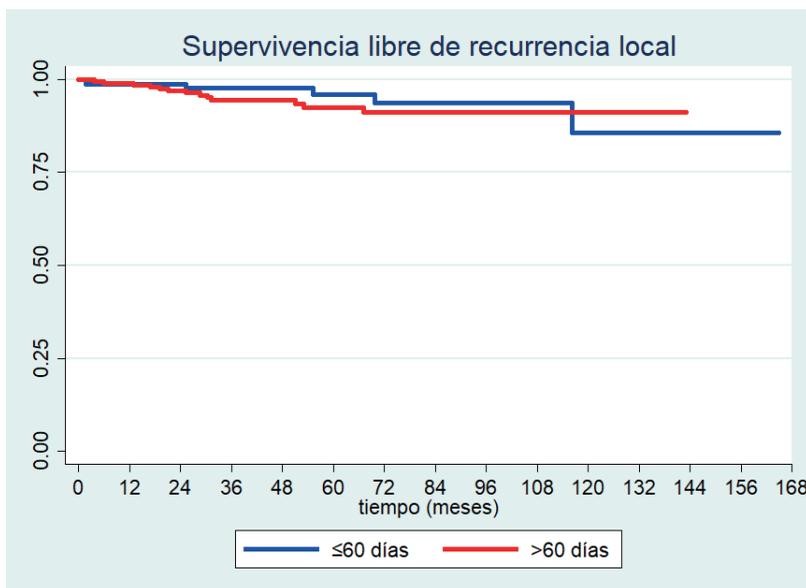
servaron diferencias en la tasa de incidencia de ED (enfermedad a distancia) entre los grupos TAQ  $\leq 60$  vs  $>60$  días, con 2,56 vs. 2,89 casos por 100 personas/años respectivamente ( $p=0,7135$ ) ni en el HR de ED (HR 1,06; IC 95%=0,57-1,98;  $p=0,834$ ). La SLED a 5 años para el grupo TAQ  $\leq 60$  días fue de 85,99% y para el grupo TAQ  $>60$  días fue 84,14% resultando esta diferencia no estadísticamente significativa;  $p=0,8342$  (gráfico 2 de KM).

Tabla2. Tasa de incidencia, HR, SLRL, SLED y SLE según tiempo al inicio de la quimioterapia.

Indicadores	Todos	≤60 días	>60 días	p-valor
Cantidad de pacientes	365	152	213	--
<b>Eventos de recurrencia local</b>	19	6	13	--
Tasa de incidencia* RL	1,22	1,39	0,96	0,4770
SLRL a 5 años, % (IC95%)	93,82 (89,89-96,25)	95,95 (88,71-98,58)	92,54 (86,99-95,78)	0,4827
<b>HR recurrencia local (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,41 (0,53-3,72)</b>		<b>0,485</b>
<b>Eventos de enf. a distancia (ED)</b>	43	16	27	
Tasa de incidencia* ED	2,76	2,56	2,89	0,7135
SLED a 5 años, % (IC95%)	84,88 (79,77-88,79)	85,99 (77,64-91,39)	84,14 (77,10-89,16)	0,8342
<b>HR enfermedad a distancia (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,06 (0,57-1,98)</b>		<b>0,834</b>
<b>Eventos totales (RL-ED-óbito)</b>	62	23	39	
Tasa de incidencia* eventos	4	3,78	4,29	0,6407
SLE a 5 años, % (IC95%)	79,87 (74,41-84,29)	82,02 (72,81-88,35)	78,59 (71,36-84,20)	0,7355
<b>HR eventos totales (RL-ED-óbito) (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,09 (0,65-1,83)</b>		<b>0,736</b>

\*Tasa de Incidencia en casos nuevos por 100 personas/años.

Gráfico 1. Curvas de Kaplan Meier para SLRL entre grupos TAQ ≤60 vs. >60 días; p=0,4827



No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de eventos totales (RL-ED-muerte) al comparar los grupos TAQ ≤60 vs. >60 días, con 3,78 vs. 4,29 casos por 100 personas/años respectivamente (p=0,6407) ni en el HR de eventos totales (HR=1,09; IC 95%=0,65- 1,83; p=0,736). La SLE a 5 años para el grupo TAQ ≤60 días fue de 82,02% y para el grupo TAQ >60 días fue 78.59%, resultando esta diferencia no estadísticamente significativa; p=0,7355 (gráfico 3 de KM).

Gráfico 2. Curvas de Kaplan Meier para SLED entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días;  $p=0,8342$

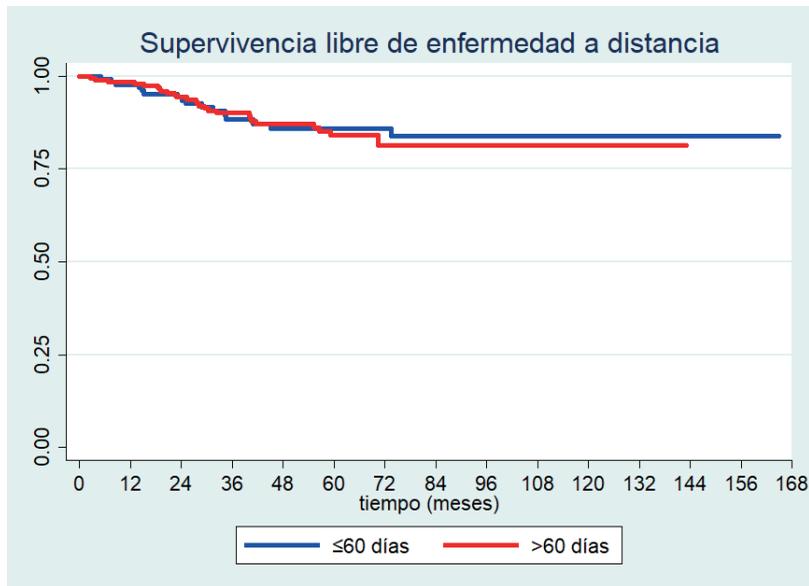
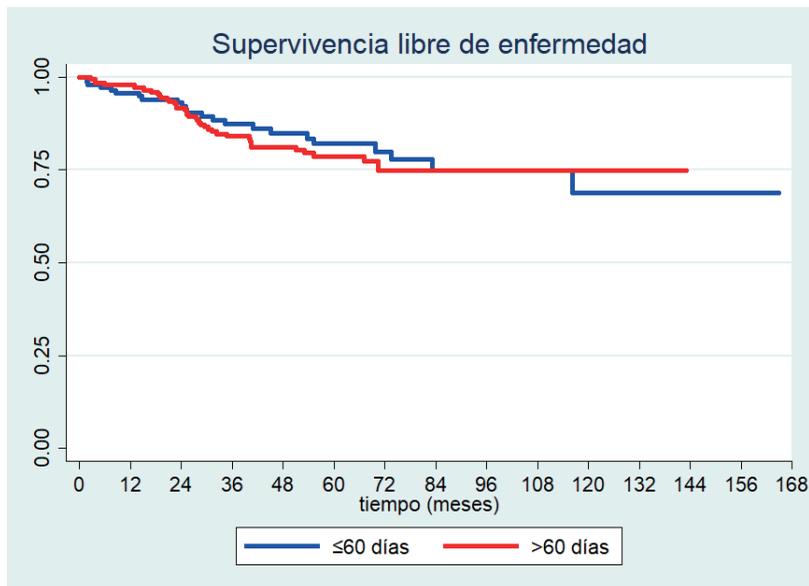


Gráfico 3. Curvas de Kaplan Meier para SLE entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días;  $p=0,7355$



Además, se realizó un sub-análisis entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días sobre el impacto en SLRL, SLED y SLE en los grupos de pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, presencia de invasión linfo-vascular, receptores hormonales negativos, Her-2 neu sobre-expresado,  $pT > 2\text{cm}$  y  $pN2-3$  y tampoco se observaron diferencias en SLRL, SLED ni SLE. (Tabla 3)

**Tabla 3:** Sub-análisis entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días sobre el impacto en SLRL, SLED y SLE entre pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables.

Factor de Riesgo	RECURRENCIA LOCAL		ENFERMEDAD A DISTANCIA		EVENTOS TOTALES	
	p log rank	HR (IC 95%)	p log rank	HR (IC 95%)	p log rank	HR (IC 95%)
<b>Edad <math>\leq 40</math> años</b>	0,4031	1,54 (0,55-4,34)	0,4031	1,54 (0,55-4,34)	0,4031	1,54 (0,55-4,34)
<b>Premenopausia</b>	0,5031	0,56 (0,10-3,10)	0,5031	0,56 (0,10-3,10)	0,5031	0,56 (0,10-3,10)
<b>GH alto</b>	0,3735	1,99 (0,42-9,42)	0,3735	1,99 (0,42-9,42)	0,3735	1,99 (0,42-9,42)
<b>ILV</b>	0,5420	1,62 (0,33-7,82)	0,5420	1,62 (0,33-7,82)	0,5420	1,62 (0,33-7,82)
<b>RH negativos</b>	0,1877	0,53 (0,12-1,58)	0,1877	0,53 (0,12-1,58)	0,1877	0,53 (0,12-1,58)
<b>Her2/neu sobreexpresado</b>	0,3307	0,47 (0,14-1,43)	0,3307	0,47 (0,14-1,43)	0,3307	0,47 (0,14-1,43)
<b>pT <math>&gt; 20</math> mm</b>	0,6313	1,30 (0,44-3,82)	0,6313	1,30 (0,44-3,82)	0,6313	1,30 (0,44-3,82)
<b>pN 2-3</b>	0,3696	2,57 (0,30-22,11)	0,3696	2,57 (0,30-22,11)	0,3696	2,57 (0,30-22,11)

## DISCUSIÓN

Los estudios retrospectivos que evaluaron el impacto del TAQ presentaron resultados diversos, lo que puede ser atribuido a diferencias en la población, factores específicos de la biología del cáncer, variabilidad en el tratamiento adyuvante, estado de salud previo de las pacientes.<sup>10</sup>

La cohorte de este estudio está conformada por 365 pacientes con CM tratadas con QT adyuvante. La mediana de días entre la cirugía primaria y el inicio de la QT fue de 66 días y la mediana de seguimiento fue de 47 meses. No se observaron diferencias en los indicadores de supervivencia evaluados (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad a distancia y local) de acuerdo al TAQ.

Se analizaron los resultados: Edad  $\leq 40$ , premenopausia, RH negativos, Her/neu sobre-expresado, tamaño tumoral mayor a 20 mm, esta-

tus ganglionar N2/N3, grado histológico alto, ILV +, no observándose diferencias ajustadas por factor de riesgo. Estos resultados son coincidentes con algunos estudios publicados que analizaremos a continuación.

Gagliato y colaboradores, en un estudio retrospectivo que incluyó 6827 pacientes (MD Anderson Cancer Center) no observaron diferencias en supervivencia global (SG), SLE y SLED entre las pacientes con CM RH+. En CMTN y Her2 sólo encontraron diferencia en SG (TAQ>61 días vs <30- HR 1,54 y 3,09 respectivamente), pero no en SLE ni SLED.<sup>2</sup>

Un estudio retrospectivo del grupo GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) que incluyó 2782 pacientes con CM estadio I-III con QT adyuvante, no encontró influencia del TAQ en ninguno de los grupos para los indicadores: SG a 5 años y SLE, aún en el grupo de CMTN (p 0,26). Para la SG se ajustó por factores de riesgo: tamaño tumoral, estatus ganglionar, ILV, RH, grado tumoral y esquema de QT no encontrándose diferencias entre grupos de TAQ.<sup>3</sup>

Otros estudios han mostrado resultados negativos. En un estudio retrospectivo reciente de una sola institución (Royal Marsden Hospital), los resultados de una serie de pacientes fueron evaluados durante un período de más de 10 años, con inicio de QT adyuvante dentro de los 21 días de la cirugía y después de este intervalo de tiempo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en SLE a 5 años (70% frente a 72%) ni en SG (82% frente a 84%). Tampoco se encontró diferencia cuando se utilizó un límite de 28 o 35 días. El TAQ no influyó en la supervivencia según la edad ni los RH.<sup>11</sup>

Un ensayo clínico incluyó a 460 pacientes con cáncer de mama en estadio II o III que luego de cirugía primaria fueron tratados con QT adyuvante. Se evaluó la relación entre SLE y el TAQ. Las pacientes se dividieron en cuatro subgrupos según TAQ (<10 semanas, 10-13, 14-17, y  $\geq$ 18 semanas). La supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años fue del 64%, 68%, 60% y 63% para los grupos de pacientes con TAQ<10 semanas, 10-13, 14-17 o  $\geq$ 18semanas respectivamente (p = 0,39). No hubo tendencia a que un retraso mayor en el tratamiento se asociara con supervivencia libre de enfermedad más corta, excepto en pacientes de mal pronóstico.<sup>12</sup>

Por otra parte, múltiples estudios aseguran que el TAQ guarda relación con la supervivencia, sobre todo en algunos subtipos agresivos de CM.<sup>13-18</sup>

Mariana Chavez Mac Gregor y colaboradores (MD Anderson Cancer Center) compararon en su estudio 4 grupos: <30/ 31-60/ 61-90/ >90 y concluyeron que no hubo diferencia entre los primeros 3 grupos en SG, pero si observaron que en el grupo >90 tuvieron peor SG (HR 1.34). En el subgrupo de CMTN un incremento del TAQ estuvo asociado con un efecto negativo en SG, también en el grupo >90 días (HR 1,53).<sup>13</sup>

Yu y colaboradores realizaron un meta análisis de 7 estudios donde observaron que la SG disminuye un 15% por cada 4 semanas adicionales de retraso en el inicio de la QT (HR 1,15).<sup>14</sup>

En un meta-análisis del año 2017 que incluyó 12 estudios, Zhan-Qiao-Hui y colaboradores concluyeron que 4 semanas en la demora de la administración de AC (doxorrubicina- ciclofosfamida) estuvo asociada con una disminución de la SG del 13% (HR: 1,13). Un tiempo de espera de 31-60 días estuvo relacionado con una peor SG en pacientes con CMTN (HR 1,26), pero no tuvo efectos significativos en la población con CM con receptores hormonales positivos (HR 1,02) ni Her2/neu sobre expresado (HR 0,95).<sup>15</sup>

Un estudio publicado en 2021 en el Journal of Cancer Research and Clinical Oncology dividió a su cohorte en 5 grupos de acuerdo al TAQ: menos de 30, 31-60, 61-90, 91-120 y mayor a 120 días. Hallaron que comenzar la QT entre 31-60 días ofrece la mejor SG en todos los subtipos, excepto en los CM con RH positivos y Her2 negativo en los cuales 31-60 y 61-90 tienen similares resultados. Concluyen que 31-60 días debería considerarse "ideal" en todos los subtipos, excepto en el CM con RH + donde 31-90 días puede considerarse la ventana correcta para comenzar la QT luego de la cirugía.<sup>16</sup>

En la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas de Uruguay se realizó un estudio prospectivo que incluyó 112 pacientes con diagnóstico de CM estadios I-III que recibieron tratamiento quirúrgico y luego QT adyuvante. Se observó que la SG fue peor en pacientes que iniciaron QT luego de 90 días de la cirugía (n: 19, HR 7,63) y entre 61-90 días (n: 46, HR 4,58) comparado con las pacientes que la iniciaron antes de los 30 días (n: 23).<sup>18</sup>

Existen en la bibliografía publicaciones específicas para CMTN, como un estudio retrospectivo de la Universidad de Shanghai, donde se concluye que no existen diferencias en la supervivencia (SG p: 0,355 y SLE p: 0,225) en la población completa estudiada de acuerdo al TAQ, sin embargo encontraron diferencias en la población con CM triple

negativo: >4 semanas estuvo relacionado con un peor índice de SLE (SLE a 5 años 81,9% vs 89,3%, HR 1,89, p:0,024) y SG a 5 años 84% vs 94% HR 2,49 p: 0,006) comparado con ≤4 semanas.<sup>19</sup>

Según las guías elaboradas por ASCO/ NCCN “National Initiative for Cancer Care Quality” (NICCQ) el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la QT aceptado es de 120 días para mujeres menores de 70 años con CM con receptores hormonales negativos o, lo que es similar, 90 días desde la cirugía basado en el promedio de 30 días entre el diagnóstico y el procedimiento quirúrgico.<sup>4, 20,21</sup>

Como se puede observar, el tiempo óptimo entre el tratamiento quirúrgico primario y el inicio de la quimioterapia es incierto y la bibliografía al respecto presenta resultados heterogéneos.

Si bien existen algunas guías o recomendaciones, lo cierto es que no podemos demostrar la relación exacta que existe entre el TAQ y la supervivencia para cada población, inmunofenotipo o asociado a ciertos factores de riesgo.

Entre las limitaciones de nuestro trabajo, debemos mencionar la dificultad para la recolección de datos de seguimiento de las pacientes una vez realizado el diagnóstico de enfermedad a distancia. Esto dificulta el cálculo de SG, por lo que en nuestros objetivos optamos por utilizar SLED intentando tomar este último como un indicador que podría correlacionarse con la supervivencia. Otra limitación que encontramos se relaciona con el número bajo de muestra, en especial cuando se ajusta por cada factor de riesgo.

Ya que el diseño de un estudio prospectivo que definitivamente responda a la pregunta inicial es improbable debido a que no sería realizable ni ético, sólo contaremos con estudios retrospectivos en relación al tema, dependiendo del poder estadístico y el diseño de los mismos exclusivamente.

Destacamos la utilidad de contar con estos resultados en los casos en que se solicitan estudios adicionales como plataformas genómicas, consulta a especialistas en fertilidad/ criopreservación de ovocitos, segundas cirugías, reconstrucción, etc que generan una demora en el inicio de QT (entre 2-4 semanas según algunos estudios)<sup>18</sup> y la angustia naturalmente esperable de las pacientes. Esto es válido especialmente en los casos de CM RH +, donde la bibliografía es coincidente y no demostró relación alguna entre el TAQ y la supervivencia.

## CONCLUSIÓN

El efecto de la demora en el TAQ fue evaluado en múltiples estudios retrospectivos con resultados contradictorios.

En nuestro trabajo no hemos podido observar que el tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) haya sido un factor pronóstico independiente para SLRL, SLED y SLE en pacientes diagnosticadas con CM estadios I a III. La demora al inicio de la QT tampoco mostró ser un factor pronóstico independiente en subgrupos de pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables.

## REFERENCIAS

1. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long term outcomes among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379:432-444. ◀
2. Gagliato D de M, Gonzalez- Angulo AM, LEI X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(8); 735-744 ◀◀
3. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, et al: Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: A negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Res Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 101:215-223, 2007 ◀◀
4. Desch CE, McNiff KK, Schneider EC, et al: American Society of Clinical Oncology/ National Comprehensive Network Quality Measures. *J Clin Oncol* 26:3631-3637, 2008 ◀◀
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer*. Version 2.2022- December 20.2021 ◀
6. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207 ◀
7. Elston, C.W. and Ellis I.O. (1998.) Assessment of histological grade. In Elston, C.W. and Ellis, I.O. (eds), *The breast*. Vol. 13. Churchill Livingstone, Edinburgh, New York, pp. 356-384. ◀
8. Hammond M, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jul; 134 (7): e48-72. ◀
9. WHO Classification of Tumors. *Breast Tumours*. 5th Edition. 2019 ◀
10. Losk K, Vaz-Luis I, Camuso K et al: Factors Associated With Delays in Chemotherapy Initiation Among Patients With Breast Cancer at a Comprehensive Cancer Center. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. December 2016. Volume 14 Number 12; 1519-1526. ◀
11. Shannon C, Ashley S, Smith IE (2003) Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 21:3792-3797 ◀
12. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1982;2(2):163-169. doi:10.1007/BF01806452 ◀
13. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2015;2:322-329. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856 ◀◀
14. Yu K, Huang S, Zhang J and col. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013; 13:240. ◀◀
15. Zhan QH, Fu FM, Zhang J et al (2017) Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 9 (2): 2739- 2751. ◀◀
16. Prashanth A, Shweta P, Dongliang W. Associated factors and outcomes of delaying adjuvant chemotherapy in breast cancer by biologic subtypes: a National Cancer Database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021. doi.org/10.1007/s00432-021-03525-6 ◀◀
17. Biagi JJ, Raphael M, King WD, et al: The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29:111s, 2011 (suppl: abstr 1128) ◀
18. Castillo C, Camejo N, Rondan M et al. Survival and Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Breast Cancer Patients in Uruguay. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021;13 651-658. ◀◀◀
19. Cai L, Tong Y, Zhu X, Prolonged Time to Adjuvant Chemotherapy Initiation Was Associated with Worse Disease Outcome in Triple Negative Breast Cancer Patients. *Scientific Reports*. *Nature*.(2020) 10:7029 doi.org/10.1038/s41598-020-64005-4. ◀
20. Fedewa S, Ward M, Stewart A and cols. Delays in Adjuvant Chemotherapy Treatment Among Patients With Breast Cancer Are More Likely in African American and Hispanic Populations: A National Cohort Study 2004-2006. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 28- Number 27. 4135-4141. 2009. ◀
21. Vandergrift JL, Niland JC, Theriault RL, et al. Time to adjuvant chemotherapy for breast cancer in National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:104-112. doi:10.1093/jnci/djs506 ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias doctora, excelente trabajo, te felicito. Es difícil a veces recolectar tantos datos y estuvo todo el trabajo lleno de información. Ustedes no pudieron encontrar una diferencia de acuerdo con lo precoz del inicio del tratamiento con quimioterapia versus el tardío. Quizás se deba a que también tienen muchos luminales y como dijiste recién a lo último, que yo lo había anotado mientras lo charlabas, los triples negativos y los HER necesitan una premura en el tratamiento. En el caso del luminal, es como que se da un poquito más de espacio, porque no tiene la agresividad biológica que caracteriza al triple negativo y al HER.

¿Tuvieron casos de reconstrucción mamaria? Porque normalmente suelen retrasarse a veces los tratamientos para el inicio del tratamiento sistémico, cuando uno hace una reconstrucción, por diferentes motivos, ya sea por problemas técnicos o complicaciones quirúrgicas. Entonces quizás en esos pacientes vieron alguna mayor posibilidad de recaídas ¿o no tuvieron esos casos?

**Dra. Nasello:** Sí, hacemos reconstrucciones en el hospital, pero en particular en el estudio no tuvimos en cuenta ese número como para hacer una salvedad, porque de todas maneras tampoco creo que el número vaya a dar algo significativo por la misma cuestión.

**Dr. Cassab:** Por el tamaño de la muestra.

**Dra. Nasello:** Claro.

**Dr. Dávalos Michel:** Primero quiero felicitarlos. Me parece que es un trabajo, como dice Clerc en los partidos de tenis "¡qué lindo!". Está muy bien diseñado. Por algún motivo no encontraron diferencias, pero creo que si siguen investigando en los triples negativos y en los HER2 positivos las van a encontrar. No sé en el hospital, pero en la práctica nuestra en los sanatorios y en los patólogos de los distintos sistemas médicos, tenemos una demora de 30 días en la anatomía patológica de una cuadrantectomía o una mastectomía. Para ver los re-

sultados de una anatomía patológica completa ya tenemos un atraso de 30 días. Hagamos o no una reconstrucción, salvo que haya alguna complicación, ya ahí tenemos unos 30 días de retraso. Entonces creo que es importante insistir en que las cosas tienen que hacerse rápido, porque nos olvidamos también la parte psicológica del paciente y muchas veces nos encontramos con triple negativos que va a haber que hacer la quimioterapia seguramente rápido, entonces tenemos que pedir un estudio genético para ver si hacemos una mastectomía bilateral o cirugía conservadora. Creo que este trabajo tiene una orientación y apunta a mucho. Es muy importante esta investigación porque importa a los tiempos. Por distintos motivos, los tiempos se están demorando cada vez más. Creo que si ustedes siguen así van a encontrar algo y se va a llegar a un resultado más importante. No sé si hay algún patólogo acá en la sala, pero no puede ser que estén demorando 30 días o más para tener el resultado de una biopsia. La felicito Dra., me encantó el trabajo, muy bien hecho. Se ve que está la mano del Dr. Núñez De Pierro allí.

**Dra. Nasello:** Muchas gracias doctor.

**Dra. Azar:** Primero felicitarte Macarena, sabemos que trabajaste muy duro con este trabajo y está muy prolijo. En referencia a lo que decía el doctor Dávalos Michel, por suerte muchos de los triples negativos y HER2 positivos hacen neoadyuvancia ahora, entonces no tenemos tanto el retardo en el inicio de los tratamientos. Así que esa es una buena. Tu universo es el del cáncer de mama, por eso tenés muchos más luminales que HER2 y triples negativos. Eso es lo que pasa habitualmente. Pero por suerte las que hacen adyuvancia, en general, son luminales y muchas de esas luminales A, porque las B muchas van también a neoadyuvancia.

**Dra. Nasello:** Lo habíamos pensado y analizado con los médicos del hospital, que ahora muchas de las pacientes que tienen cáncer de mama triple negativo HER2/neu sobrepresado hacen más neo-

adyuvancia que antes, con lo cual, ahora incluso, es más difícil juntar un número grande de ese tipo de pacientes. Quizás sería para hacer un estudio donde concurren más hospitales o con bases de datos. No solo de un centro o de un solo hospital.

**Dr. Nuñez De Pierro:** En primer término, afortunadamente las cosas ya no están en mis manos sino en las manos de gente joven muy valiosa. Respecto a esto algunas moralejas interesantes. Primero desmitificar lo que nunca fue una comprobación, que es que la quimioterapia debería empezarse antes de los treinta días. En ningún lugar del mundo es antes de los 30 días y nunca estuvo documentado eso. Los estudios poblacionales hablaban de un óptimo de 60 y de hasta 90 días, que vieron que es la dicotomización. Entonces, cuando hablamos de no apurarse, como bien se dijo, que sea dentro de márgenes racionales. Finalmente, para no abundar en cosas que ya Macarena explicó perfectamente, coincidiendo con el Dr. Dávalos Michel y con la Dra. Azar, el problema que muestran muchas series, que son los triple negativos y los HER2 positivos, hoy han dejado de serlo y en el futuro no veo ninguno de esos tipos moleculares que vayan a hacer otra cosa que neoadyuvancia. Ustedes saben que los estudios poblacionales son subvalorados, pero todos los estudios poblacionales que se hicieron sobre este tópico, mostraron que la diferencia puede estar por encima de los 90 días y sin embargo no les creímos. Así que es la tranquilidad para médico y paciente, porque calculen que si en privado tienen problemas para hacerlo en tiempo y forma, en el hospital público, a veces, eso se incrementa.

**Dr. Cassab:** Sí, por supuesto, nosotros tenemos también más de 30 días para pedir las drogas en pacientes que van a tratamiento sistémico, así que todo es una demora. Pero se dice que el tiempo de división celular es hasta 90 días, puede ser por eso que surgió el tema de que había que hacerlo antes de los 90 días. Muchas gracias doctora. Los esperamos a todos en el congreso, antes de la próxima sesión científica.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Supresión de la función ovárica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible: ¿Cuándo y Cómo? La experiencia en un centro universitario de la Ciudad de Buenos Aires.

Ángeles Nico<sup>1</sup>, Natalia Zeff<sup>1</sup>,  
Laura Lay<sup>1</sup>, Ariel Sánchez<sup>1</sup>,  
Dolores Mansilla<sup>2</sup>, Hernán  
Ursino<sup>2</sup>, Jorgelina Cavallero<sup>2</sup>,  
Eduardo Armanasco<sup>2</sup>, Juan  
Martín Ipiña<sup>2</sup>, Gastón Berman<sup>2</sup>,  
Vanesa López<sup>3</sup>, Mariana  
Savignano<sup>3</sup>, Andrea Aguilar<sup>3</sup>,  
Marcela Ostojich<sup>1</sup>, María Eugenia  
Azar<sup>2</sup>, Valeria Cáceres<sup>3</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El paradigma actual del tratamiento del cáncer de mama hormonosensible en la mujer premenopáusica (CMHSp), contempla la supresión de la función ovárica (SFO) como parte de la adyuvancia hormonal. Su impacto es especialmente significativo en mujeres jóvenes con alto riesgo de recurrencia. La supresión de la función ovárica puede realizarse de manera farmacológica o mediante la castración quirúrgica: cada método tiene sus beneficios y los criterios para la elección de uno u otro no han sido establecidos. La ooforectomía parece ser el método de mayor costo efectividad, pero sus efectos deletéreos a largo plazo han sido ampliamente descriptos. Por el contrario, se desconocen los efectos a largo plazo de la castración temporal con análogos GnRH, su costo es mayor y su acceso es limitado para nuestra población. El presente trabajo pretende comparar las características clínicas y terapéuticas de las pacientes dependiendo de la indicación o no de SFO, del método elegido para SFO y del acceso a la misma.

1. Departamento de Ginecología. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

2. Departamento de Mastología. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

3. Departamento de Oncología, Unidad Funcional de Tumores Femeninos. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

Correo electrónico: angeles.nico@gmail.com

## Material y método

Estudio analítico de corte transversal: Se evaluaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible diagnosticado en la premenopausia tratadas en el Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR) entre 2017 y 2020. Se incluyeron pacientes con estadios I a III. Se consideró "dificultad para acceso a análogos GnRH" a una demora mayor a 2 meses por falta de acceso, registrada en la historia clínica. Los datos se analizaron con SPSS y se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y T de Student para pruebas de asociación y curvas ROC para estudios de sensibilidad.

## Resultado

Se incluyeron 127 pacientes, 81(64%) recibieron tratamiento hormonal sin SFO y 46 (36%) con SFO. Entre las pacientes con SFO, 29 (63%) recibieron supresión farmacológica y 17 (37%) quirúrgica. Las características que mostraron asociación con la SFO fueron la edad ( $p<0.001$ ) y haber recibido quimioterapia ( $p<0.05$ ). La elección de análogos GnRH por sobre la castración quirúrgica mostró asociación con edad y deseos de paridad. El 42% de las pacientes tuvo dificultad para acceso a los análogos y ésta fue mayor en pacientes sin cobertura. (OR 6; IC95% 1.28-28;  $p=0.018$ ).

## Discusión

El 36% de las pacientes evaluadas recibió algún tipo de SFO, y en concordancia con lo recomendado en la literatura, la indicación de SFO fue mayor en pacientes de alto riesgo y en pacientes más jóvenes. A pesar de no ser un método costo efectivo, la SFO reversible farmacológica con GnRH fue el método de elección (62%); su preferencia mostró asociación con la edad y el deseo de paridad de la paciente. Si bien la falta de cobertura o los problemas de acceso no condicionaron las indicaciones médicas en el 42% de las pacientes con GnRH la supresión ovárica se vio comprometidas por problemas en el acceso a la medicación.

## Palabras Clave

Cáncer de mama premenopáusico, Supresión de la función ovárica, Acceso

## ABSTRACT

### Introduction

Suppression of ovarian estrogen production (SFO) has demonstrated a benefit in Hormone Receptor positive breast cancer premenopausal women (CMHSp). Its impact is especially significant in younger women with high recurrence risk. Suppression of ovarian function can be achieved either chemically or by surgical castration; each method has its pros and cons and the criteria to choose between them has not been established. Oophorectomy seems to be the most cost-effective method but there is substantial evidence on its deleterious effects on the long term. On the contrary the long-term effects of chemical castration in young women with breast cancer are still unknown and the use of GnRH analogues is more expensive and of limited access to our patients. This work describes and compares the clinical and therapeutical characteristics of our patients base on the indication or not of SFO, the method chosen to achieve it and the access to it.

### Materials and method

Cross sectional study: Medical histories of women with CMHSp treated at Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR) between 2017 y 2020 were examined. We included patients with stage I to III. We considered "limited access to GnRH analogues" when 2 months or more delay in the application of the drug due to access problems was registered in the medical history. Data was analyzed with SPSS,  $\chi^2$  and Student T test were used for association analysis and ROC curves for sensitivity analysis.

### Results

One hundred and twenty-seven patients were included, 81 (64%) received hormonal treatment without SFO and 46(36%) with SFO. Between patients with SFO, 29 (63%) received pharmacological suppression and 17 (37%) surgical. Age ( $p<0.001$ ) and the prior treatment with chemotherapy( $p<0.05$ ) where the two characteristics associated with SFO indication. GnRH election over surgical castration was associated with age and parity desire. Forty-two percent of our GnRH cohort had access difficulties, and this limitation was more important in patients without health insurance. (OR 6; IC95% 1.28-28;  $p=0.018$ ).

## Discussion

In our study 36% of premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer received ovarian function suppression. The indication was associated with younger and high recurrence risk. Despite being described as not cost effective, reversible pharmacological SFO was the most elected method (62%); and its preference was associated with younger age and parity desire. Forty-two percent of these patients had delays in the access to GnRH, nevertheless absence of health insurance and access difficulties did not condition medical indications,

## Key words

premenopausal breast cancer, Ovarian function suppression, Access

## INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (CM) es el más frecuente en el mundo, se estima que 20.000 mujeres son diagnosticadas de CM al año en la Argentina.<sup>1</sup> Alrededor del 85% de los CM son hormonosensibles (CMHS), el 20-30% de los mismos ocurren en pacientes premenopáusicas, (CMHSp).<sup>2,3</sup> El EBCTG en 2011 encontró un 25% de riesgo de recurrencia en mujeres menores de 45 años diagnosticadas con CMHSp a pesar del uso de Tamoxifeno por 5 años.<sup>4</sup> En la actualidad se reconoce el beneficio de completar 10 años de tratamiento hormonal con tamoxifeno en pacientes con alto riesgo de recurrencia o realizar un cambio a inhibidores de la aromatasa (IA) en caso de alcanzarse estado menopáusico.<sup>5,6</sup> Si bien múltiples estudios encontraron un beneficio pronóstico en las pacientes con menopausia secundaria al tratamiento sistémico, fue la publicación de los trabajos SOFT y TEXT en el 2014 lo que demostró que el agregado de la supresión de la función ovárica (SFO) al tratamiento hormonal habitual (Tamoxifeno) mejora el pronóstico de las pacientes. Las últimas actualizaciones con seguimientos de 8 años demostraron un aumento significativo en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con el agregado de 5 años de SFO al tamoxifeno.<sup>7</sup> El impacto de la SFO fue mayor para las pacientes con mayor riesgo de recurrencia: aquellas que hubieran realizado quimioterapia previa y que permanecieran premenopáusicas luego de la misma (HR 0.59; IC95%0.42-0.84). En el estudio ASTRA el agregado de dos años de SFO con análogos GnRH demostró impacto en SLE (HR 0.69; IC95% 0.48-0.97; p=0.03) en pacientes menores de 45 años que persistieron premenopáusicas

luego de la quimioterapia neoadyuvante.<sup>8</sup> La revisión sistemática de Bui y colaboradores sobre más de 10.000 pacientes, encontró que el agregado de la SFO al tamoxifeno en CMHSp disminuye la mortalidad (HR 0.86 IC95% 0.78-0.94) tras 12 años de seguimiento.<sup>9</sup> Si bien los estudios actuales demuestran el beneficio de la SFO para pacientes con CMHSp con alto riesgo de recurrencia, su impacto en pacientes de bajo riesgo parece mínimo y debe ser ponderado con los efectos adversos a corto y largo plazo asociados al tratamiento.

Las estrategias disponibles para SFO son farmacológicas, quirúrgicas o mediante el uso de radioterapia pelviana. La castración farmacológica se realiza con análogos de GnRH, de manera subcutánea (mensual o trimestral). La quirúrgica mediante la ooforectomía bilateral video laparoscópica (OB); y la radiante mediante la irradiación pelviana modificada (DT 20 Gy) actualmente reservada para pacientes con indicación de castración definitiva sin acceso a otros métodos.<sup>10</sup> Los criterios para elección del método de castración, la duración del mismo y las consecuencias y costos a largo plazo de la SFO no han sido establecidos. El uso de análogos GnRH tiene como principal beneficio su reversibilidad, pero conlleva mayores costos y se asocia a inhibiciones incompletas de la función ovárica por dificultades en el acceso o adherencia. Sus efectos a largo plazo sobre morbimortalidad no han sido determinados. La OB ofrece beneficios en costo y no tiene problemas de adherencia, pero es un método irreversible y sus efectos negativos a largo plazo fueron demostrado es múltiples trabajos: en el Nurses´ Health Study la OB aumenta un 13% la mortalidad por cualquier causa.<sup>11</sup>

El presente trabajo pretende describir las características clínicas y terapéuticas de las pacientes según la indicación o no de SFO. Y en segunda medida, evaluar el tipo de SFO recomendada y el acceso a la misma. Esta información nos permitirá conocer el uso y preferencias de tipo de ablación ovárica en CMHSp en el Instituto de Oncología Ángel Roffo y evaluar si los problemas de acceso determinan cambios en las conductas elegidas.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se trata de un trabajo de corte transversal, analítico. Se filtró la base de datos de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR). Se examinaron 334 historias clínicas de pacientes tratadas entre enero 2017 y diciembre 2020 con los siguientes criterios: CM invasor, RE>1%, edad<50 años. Se incluyeron para el estudio únicamente pacientes con CM invasor, hormonosensible, estadios I a III,

premenopáusicas según lo revelado en la consulta inicial. Se definió menopausia como un período mayor a 12 meses sin ciclos menstruales y se consideró como “dificultad para acceso a análogos GnRH” que constara en la historia clínica, una demora mayor a dos meses en el tratamiento por falta de acceso a la medicación.

Se registraron en una planilla de Excel datos epidemiológicos, clínicos, anatómo patológicos y terapéuticos. El análisis estadístico fue realizado con el SPSS24, la asociación entre variables fue calculada utilizando la prueba de  $\chi^2$  ANOVA o test de Student. Se graficó una curva ROC para evaluar el impacto de la edad como factor determinante en la elección de SFO.

## RESULTADO

Se revisaron 334 historias clínicas de pacientes con Cáncer de Mama hormonosensible (receptor de estrógeno >1%), menores de 50 años, tratadas de manera completa en el Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR). Cumplieron criterios de inclusión 127 pacientes, siendo el criterio de exclusión principal no haber realizado tratamiento sistémico en el IOAR. Se excluyeron 23 pacientes con estadio IV.

La mediana de edad de nuestra población fue 42 años (IQ 37-46). El 55% de los tumores fue clasificado como Luminal B y casi dos tercios (n=78; 62%) presentó compromiso axilar al diagnóstico. La mayoría de las pacientes fue diagnosticada en estadios FIGO II (n=44; 36%) y III (n=45; 36%) y el 78% (n=96) recibió tratamiento con quimioterapia, 44%(n=46) previo a la cirugía. Todas las pacientes HER+ recibieron tratamiento blanco específico. El 90%(n=114) de las pacientes la hormonoterapia fue con tamoxifeno. El plan de duración de la hormonoterapia fue encontrado únicamente en 31 historias clínicas y en 29 (93%) de ellas se planificó hormonoterapia extendida por 10 años. En 13 (10%) pacientes la hormonoterapia se realizó con Inhibidores de la aromataasa, 7 de ellas no recuperaron los ciclos menstruales luego de la quimioterapia, 4 realizaron SOF con GnRH y 2 con OB.

La mayoría (102, 81%) de las pacientes tenía al menos un hijo al momento del diagnóstico y el 77% (n=71) refirió haber completado su deseo de paridad. En 4 pacientes el diagnóstico fue durante el embarazo o lactancia y 21 (23%) pacientes refirieron deseo de maternidad futura, 4 de ellas realizaron análogos GnRH durante la quimioterapia y dos tuvieron acceso a criopreservación ovárica.

Tabla 1: Características Poblacionales

		n	%
<b>Cobertura</b>	Sin Cobertura	70	53%
	Con Cobertura	61	47%
<b>Hijos</b>	Si	102	82%
	No	23	18%
<b>Paridad Cumplida</b>	Si	71	77%
	No	21	23%
<b>Histología</b>	Ductal	88	81%
	Lobulillar	21	17%
	Otro	3	2%
<b>Biología Tumoral</b>	Luminal A	39	31%
	Luminal B	69	55%
	Luminal HER	18	14%
<b>Estadíos</b>	I	35	28%
	II	44	36%
	III	45	36%
<b>Quimioterapia</b>	Si	96	78%
	No	27	22%
<b>QT Neo</b>	Si	45	47%
	No	51	53%
<b>Rta. QT Neo</b>	PCR	13	29%
	RCB I	2	4%
	RCB II	16	36%
	RCB III	13	31%
<b>QT</b>	AC+T	95	95%
	CMF	1	1%
	Platino/Taxanos	3	3%
	Sin Acceso	1	1%
<b>Hormono terapia</b>	Tamoxifeno	114	90%
	Anastrozol	11	9%
	Exemestane	2	1%

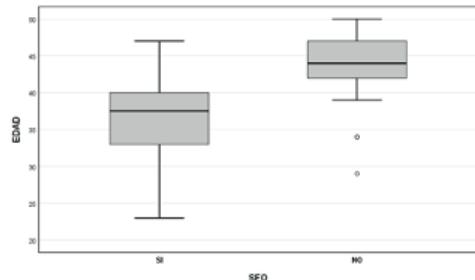
El 53% (n=70) de la población no contaba con cobertura de salud. (Tabla 1: características poblacionales).

En nuestra población, 46 (36%) pacientes recibieron SFO, 29 (63%) con GnRH y 17 (37%) quirúrgica (2 de ellas secuencial). En el 24% de los casos (4/17 pacientes), la castración quirúrgica se realizó en un contexto de oportunidad por patología ovárica benigna, o mutación germinal detectada (n=2).

Al analizar la SFO en relación con las características de las pacientes, se encontró que la edad tuvo un impacto significativo en la indicación: la mediana de edad de fue 37 y 44 años para los grupos con y sin SFO respectivamente ( $p<0.001$ ) (Gráfico 1). La curva ROC para evaluar la indicación de SFO en función de la edad, mostró una gran asociación con un AUC del 88% y edad de 40 años como límite para la indicación de SFO (Gráfico 2). El uso de quimioterapia como tratamiento adyuvante, fue el otro factor asociado con la indicación de SFO ( $p<0.05$ ). A una única paciente menor de 40 años (39a al diagnóstico) que recibió quimioterapia adyuvante, no se le indicó SFO (Tabla 2). No encontramos asociación entre otros factores vinculados a un mayor riesgo de recurrencia: histología, biología tumoral, estadio, estatus axilar, grado histológico y la indicación de SFO. El contar con cobertura de salud tampoco modificó la indicación de SFO. (Tabla 2)

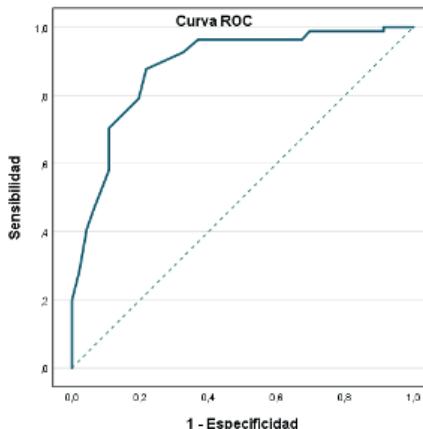
Entre las pacientes seleccionadas para SFO, el método reversible farmacológico (GnRH) fue el más utilizado (62%). La preferencia del uso de análogos GnRH se asoció con la edad (mediana de edad de 35 años para GnRH y 39 años para OB ( $p=0.03$ ) y con el deseo de paridad de la paciente ( $p<0.05$ ) con un OR de 7,4 (IC95% 1,4-39,8) para ablación quirúrgica en pacientes con paridad cumplida. No se encontró asociación entre la elección del método de SFO y las características tumorales o la falta de cobertura de salud. (Tabla 3)

**Gráfico 1: Edad en función de la indicación de Supresión de la función ovárica**



	N	Media	95% IC	
			Límite inferior	Límite superior
SI	46	37	34.9	38.2
NO	81	44	43.2	44.9

**Gráfico 2: Curva ROC de la indicación de SFO en función de la edad**



Con un AUC de 88% la edad con mayor eficacia para predecir la SFO fueron los 40 años.

**Tabla 2: SFO en función de edad y tratamiento con quimioterapia**

			Con SFO	Sin SFO
<40a	Quimioterapia	SI	31	1 <sup>1</sup>
		NO	1	2
>40a	Quimioterapia	SI	10 <sup>2</sup>	55
		NO	4 <sup>3</sup>	20

- 39 años al diagnóstico, 40 años al momento de indicación de la hormonoterapia.
- 5 pacientes tenían 40 años al diagnóstico, 3 recibieron GnRH, 7 OB en 4 de ellas en contexto de cirugía de oportunidad
- En 3 pacientes la SFO fue en contexto de cirugía de oportunidad y en una por pedido de la paciente.

**Tabla 3: Características clínicas, patológicas y de cobertura en función de la SFO**

		SFO		p valor
		SI	NO	
		Frecuencia	Frecuencia	
<b>Estadio</b>	I	10(29%)	25(71%)	0.34
	II	16(36%)	28(64%)	
	III	20(44%)	25(56%)	
<b>Histología</b>	Ductal	40(40%)	59(60%)	0.07
	Lobulillar	4(19%)	17(81%)	
	Otro	0	3(100%)	
<b>Grado Histológico</b>	1	6(35%)	11(65%)	0.94
	2	26(39%)	40(61%)	
	3	8(40%)	12(60%)	
<b>Quimioterapia</b>	NO	5(19%)	22(81%)	0.02*
	SI	41(43%)	55(57%)	
<b>Biología</b>	LUMINAL A	12(31%)	27(69%)	0.35
	LUMINAL B	29(42%)	40(57%)	
	LUMINAL HER	5(27%)	13(73%)	
<b>Cobertura</b>	SI	17(29%)	42(71%)	0.11
	NO	29(43%)	39(57%)	

\*El uso de quimioterapia neo o adyuvante fue el único criterio además de la edad que tuvo impacto significativo en la indicación de SFO

Tabla 4: Criterios para elección de método de SFO

		GnRH	Cirugía	
<b>Edad</b>		35 (33-37)	39 (36-41)	p=0.03*
<b>Paridad Cumplida</b>	SI	5(38%)	8(62%)	p=0.01*
	NO	14(82%)	3(18%)	
<b>Cobertura de Salud</b>	SI	13(48%)	14(52%)	p=0.15
	NO	16(55%)	13(45%)	

\*La edad y el deseo de embarazo fueron los únicos dos factores determinantes a la hora de elegir el método de SFO.

Si bien la falta de cobertura o los problemas de acceso no condicionaron las indicaciones médicas (no encontramos asociación entre las indicaciones y tipo de cobertura), en el 42% de las pacientes con GnRH, la supresión ovárica se vio comprometidas por el acceso a la medicación, con una demora de entre 2 a 6 meses. La falta de acceso fue 6 veces mayor en pacientes sin cobertura. (OR 6; IC95% 1.28-28; p=0.018). (Tabla 4)

Tabla 5: Dificultad para acceso a GnRH en función de cobertura de salud

		Con Dificultad	Sin Dificultad	
<b>Cobertura de Salud</b>	SI	3(20%)	12(80%)	p=0.02*
	NO	12(60%)	8(40%)	

\* La falta de cobertura de salud condiciona el acceso a análogos.

## DISCUSIÓN

En este trabajo describimos las características clínicas y terapéuticas de pacientes con CMHSp con el objetivo de evaluar las indicaciones de la SFO y los métodos elegidos para llegar a la misma. El 40% de las pacientes evaluadas recibió algún tipo de SFO. Aquellas seleccionadas para SFO fueron pacientes más jóvenes y con el antecedente de haber recibido quimioterapia adyuvante.

El tratamiento hormonal adyuvante en la premenopausia, se vio sustancialmente modificado tras los resultados del SOFT/TEXT y ASTRRA.<sup>7,8,12</sup> Si bien los estudios con un seguimiento a 5 y 8 años demostraron beneficios en toda la población premenopáusica estudiada (OS HR0.67 IC95% 0.48-0.92 para SFO+T vs T)<sup>7</sup> el impacto del beneficio fue mayor para aquellas que conservaran su función ovárica luego del tratamiento sistémico y que hubieran requerido quimioterapia por su riesgo de recurrencia. El estudio ASTRRA, que incluyó pacientes menores de 45 años más de 82% de las pacientes recuperó su función ovárica luego del tratamiento quimioterápico adyuvante dentro de los dos primeros años.<sup>8</sup> Con el objetivo de optimizar la elección de las candidatas a recibir SFO, Regan y colaboradores incorporaron la utilización de un score denominado "composite risk" que determina el riesgo de recurrencia de estas pacientes y encontraron que la SFO mejora un 10-15% el período libre de CM en pacientes

de alto riesgo, un 5% en pacientes de riesgo intermedio y no tiene impacto en pacientes de riesgo bajo.<sup>13</sup> En nuestra institución, las indicaciones terapéuticas fueron discutidas en comité y se tuvieron en cuenta la edad y la necesidad de quimioterapia como subrogante del riesgo de recurrencia para la indicación de SFO. Otros marcadores de riesgo de recurrencia como estadío o estatus ganglionar no mostraron impacto probablemente por el tamaño de la muestra y el bajo porcentaje de estadíos iniciales.

En nuestro estudio el registro en la historia clínica sobre la recuperación del ciclo menstrual fue inconstante, pero fue determinante a la hora de indicar IA. En nuestro trabajo únicamente 6 pacientes recibieron IA+SFO (4 con GnRH y 2 OB). Si bien ha demostrado ser la combinación de mayor impacto en SLE, el bajo porcentaje de uso en nuestra población podría explicarse por la mayor tasa de efectos adversos, el mayor costo y la dificultad para el acceso regular a los análogos en nuestra población.

La duración óptima de la SFO debe aún establecerse. En el congreso de St. Gallen 2021 el 87% de los panelistas acordó en prolongar el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con CMHSp y compromiso axilar, pero las opiniones sobre la duración de la SFO estuvieron divididas: Un 41% sugirió prolongar la SFO mientras que un 45% decidió indicar únicamente tamoxifeno.<sup>14</sup> En los estudios SOFT/TEXT la duración de la SFO es de 5 años y ASTRRA de 2. El registro en historias clínicas de la planificación a largo plazo del tratamiento fue inconstante, pero en la mayoría de las pacientes con GnRH la SFO se indicó 5 años de SFO y el tamoxifeno por 10. Las tasas de abandono del SFO farmacológica en la bibliografía es del 19% y 25,9%<sup>8,15</sup>; si bien el seguimiento de nuestra corte es limitado, no encontramos entre nuestras pacientes casos de abandono voluntario de la medicación y los intervalos sin tratamiento se debieron únicamente a problemas de acceso a la medicación.

El registro de efectos adversos en las historias clínicas fue escaso. En la bibliografía la SFO a corto plazo se asoció a sofocos, disfunción sexual, depresión, deterioro de la salud ósea y mayores tasas de hipertensión e intolerancia a la glucosa.<sup>15</sup> A largo plazo la menopausia precoz produce un aumento en el riesgo de demencia, ansiedad, depresión, osteoporosis, enfermedad cardiovascular y mortalidad.<sup>16</sup> El estudio de salud de las enfermeras, demostró que la ooforectomía antes de los 50 años aumenta la mortalidad por cáncer (HR1.16), por enfermedad cardiovascular (HR1.23) y mortalidad de cualquier causa

(HR 1.13). A ninguna edad la ooforectomía en la premenopausia se asoció a un aumento en la sobrevida y la reducción de mortalidad por cáncer de ovario y por CM fueron opacados por los efectos globales.<sup>11</sup>

Los efectos a largo plazo de la SFO transitoria con GnRH no han sido descritos aún, por tal motivo, con la esperanza de que sus efectos deletéreos sean menores que los de la castración quirúrgica, hoy es el método de elección en la mayoría de los trabajos de investigación, a pesar de no ser el mejor método costo efectividad en la mayoría de los modelos de simulación desarrollados. Kwon realizó un modelo de simulación de Monte Carlo aplicando tantos los beneficios de la SFO como su resultante morbilidad. Concluyó que para mujeres premenopáusicas de bajo riesgo el tamoxifeno es la estrategia dominante, con una ganancia de vida de 18 años y el menor costo. En pacientes con antecedentes de quimioterapia la OB aumento la expectativa de vida a un costo razonable, y si bien los análogos GnRH fueron más efectivos (ganancia calculada de 0.4 años) su costo es inaceptable. El mismo modelo predice para el grupo de alto riesgo (teniendo en cuenta únicamente las muertes por CM y los efectos adversos a corto plazo) 6612, 6020 y 5915 muertes anuales en Estados Unidos según fueran las mujeres tratadas mediante Tamoxifeno, GnRH+IA o OB+IA. Si al mismo modelo se le agregan los efectos adversos a largo plazo se agregan 577 y 787 muertes a los grupos GnRH y OB respectivamente.<sup>17</sup> Otros estudios con modelos matemáticos, concluyen de manera similar que la SFO con GnRH no resulta un tratamiento costo efectivo y que debería considerarse la OB como método de elección de SFO en pacientes con paridad cumplida.<sup>18,19</sup> En nuestro trabajo, las pacientes con paridad cumplida tuvieron 7 veces más probabilidad de realizar SFO quirúrgica, lo cual responde a las indicaciones y posibilidades sanitarias de nuestro medio. La SFO secuencial (GnRH y luego OB) es un método que permite evaluar la tolerancia de las pacientes a los síntomas menopaúsicos antes de hacer una castración definitiva y creemos que es la mejor estrategia sanitaria en nuestro medio para pacientes sin deseo de maternidad.

Por otro lado, si bien la falta de cobertura, las dificultades de acceso y demoras en el tratamiento no condicionaron las indicaciones terapéuticas, afectaron al 42% de las pacientes con indicación de GnRH; y la dificultad fue 6 veces mayor en pacientes sin cobertura. En nuestro estudio únicamente 15 pacientes fueron menores de 40 años, recibieron quimioterapia adyuvante y tenían al diagnóstico deseo de maternidad: representa el 12% de la muestra total y consideramos que

es en ellas en donde el uso de análogos es imprescindible y su acceso debe estar garantizado por el sistema de salud independientemente de la cobertura.

## CONCLUSIÓN

En la última década la SFO ha emergido como una estrategia terapéutica para el CMHSp. Restan por definirse los criterios para su utilización y el método para llevarla a cabo. En nuestra institución, tras una evaluación clínica de riesgo el 90% de las pacientes menores de 40 años recibió algún tipo de ablación ovárica. La edad y el haber recibido quimioterapia adyuvante fueron los dos criterios asociados significativamente a su uso.

La SFO se realizó en 29 (63%) pacientes con GnRH y en 17 (37%) mediante cirugía (2 de ellas secuencial). Si bien la estrategia SFO+IA demostró ser la más efectiva en la literatura, en nuestra institución únicamente el 10% de las pacientes con SFO recibió IA, mientras que el 90% fue tratada con tamoxifeno. El 43% de las pacientes con análogos tuvo dificultad para el acceso a la medicación, lo cual debe tenerse en cuenta al momento de indicar un IA en mujeres premenopáusicas. La falta de acceso fue mayor para pacientes sin cobertura médica, pero esto no determinó la conducta de los profesionales de nuestra institución al momento de indicar la SFO o el método elegido para alcanzarla.

## REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory WHO. Globocan 2020 Argentina.; 2020. ◀
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6). doi:10.1093/jnci/djv048 ◀
3. Fidler-Benaoudia MM, Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V. Global Burden and Trends in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer: A Population-Based Study. Vol 8.; 2020. www.thelancet.com/lancetgh ◀
4. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Published online 2011. doi:10.1016/S0140 ◀
5. Breast Cancer Trialists E, Group C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2011; 378:771-784. doi:10.1016/S0140 ◀
6. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet.* 2013;381(9869):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1 ◀
7. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(2):122-137. doi:10.1056/nejmoa1803164 ◀◀
8. Kim HA, Won Lee J, Jin Nam S, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 38:434-443. doi:10.1200/JCO.19 ◀◀◀
9. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(3). doi:10.1002/14651858.CD013538 ◀
10. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson; Holly, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019; 37:423-438. doi:10.1200/JCO.18 ◀
11. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;121(4):709-716. doi:10.1097/AOG.0b013e3182864350 ◀◀
12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(2):107-118. doi:10.1056/nejmoa1404037 ◀
13. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, Human epidermal growth factor receptor 2-Negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(19):2221-2230. doi:10.1200/JCO.2015.64.3171 ◀◀
14. Sella T, Ruddy KJ, Carey LA, Partridge AH. Optimal Endocrine Therapy in Premenopausal Women: A Pragmatic Approach to Unanswered Questions. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18:211-216. doi:10.1200/OP.21 ◀
15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(5):436-446. doi:10.1056/nejmoa1412379 ◀
16. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484 ◀
17. Kwon JS, Pansegrau G, Nourmoussavi M, Hammond G, Carey MS. Long-term consequences of ovarian ablation for premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2016;157(3):565-573. doi:10.1007/s10549-016-3842-8 ◀
18. Love RR. Citation: Love RR (2017) Surgical Oophorectomy Plus Tamoxifen Provides the Optimal Systemic Treatment for Pre-Menopausal Women with Hormone Sensitive Breast Cancer. *J Surg.* Published online 2017. doi:10.29011/JSUR-139.000039 ◀
19. Hagemann AR, Zigelboim I, Odibo AO, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cost-benefit of laparoscopic versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast Journal.* 2011;17(1):103-105. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.01017.x ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias Dra. Nico. ¿Cuándo comenzaron la supresión de la función ovárica las pacientes con deseo de paridad?.

**Dra. Nico:** De las pacientes con deseo de paridad que fueron veintiuna, dos hicieron criopreservación y cuatro hicieron análogos durante la quimioterapia.

**Dr. Cassab:** Perfecto. Porque eso no estaba ahí aclarado. Porque todos dejan a la supresión de la función ovárica cuando finalizan el tratamiento, para acompañar después al tratamiento hormonal, y no lo hacen durante la quimioterapia que es donde se debería realizar para proteger el ovario. ¿Observaron mejorías en la enfermedad contralateral con la supresión de la función ovárica?.

**Dra. Nico:** No lo evaluamos. Creo que había una sola paciente con enfermedad bilateral y esto no fue evaluado para el trabajo.

**Dr. Cassab:** Esto ya está visto en los dos trabajos que mencionaste de SOFT y de TEXT, que la supresión de la función ovárica ayuda a predecir respuesta y mejora la sobrevida libre de enfermedad. Tampoco tuvieron en cuenta, seguramente porque no es tan accesible, el Breast Cancer Index, que nos ayuda a predecir la terapia extendida, pero también ahora se está utilizando para predecir la respuesta a la supresión de la función ovárica. Qué pacientes se van a beneficiar. O sea, si uno pudiera tener acceso a esa plataforma sería ideal como para saber qué paciente se beneficia.

Muchas gracias Dra.

**Dra. Nico:** Gracias

# Discordancia en el perfil inmunohistoquímico entre el tumor primario mamario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

Natasha Nirenberg<sup>1</sup>, Micaela Abrego<sup>2</sup>, Milagros Cerda<sup>1</sup>, Melisa Vivacqua<sup>1</sup>, Valeria Mendez<sup>1</sup>, Micaela Chiaramondia<sup>1</sup>, Diego Valenzuela<sup>1</sup>, Francisco Terrier, Elaine De Freitas<sup>1</sup>, Ezequiel Perez Cayetano<sup>1</sup>, Sebastian Marciano<sup>3</sup>, Luis Barbera<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

Los tumores primarios y las metástasis ganglionares pueden presentar diferentes clones tumorales, pero en la práctica diaria sólo se utiliza el perfil inmunohistoquímico (IHQ) del tumor primario para la selección del tratamiento sistémico. Nuestro objetivo principal fue describir y comparar la discordancia entre la IHQ del tumor primario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

### Material y método

Se realizó un estudio observacional de corte transversal de mujeres con cáncer de mama y metástasis axilares sincrónicas sin tratamiento previo, entre diciembre de 2020 y diciembre 2021. El mismo se desarrolló en la unidad de Mastología de la Clínica Breast y el Hospital Italiano de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se evaluó el perfil IHQ en mama y en los ganglios en todas las pacientes.

### Resultado

Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino. La mediana de edad fue de 52 (IQR 43 - 61) años. La mitad de las pacientes recibió neoadyuvancia, la otra mitad el primer escalón de tratamien-

1 Unidad de Mastología Breast, Hospital Italiano de la Plata.

2 Hospital Naval de Puerto Belgrano.

3 Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico: natynirenberg@gmail.com

to fue la cirugía. La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios fue del 71%. Dentro del 29% de discordancia solo en 14 pacientes se beneficiaron con la realización de otro tratamiento.

## Conclusión

Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de analizar y tener la información tanto del tumor mamario como del ganglio para una mejor selección del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como para comprender los mecanismos de diseminación metastásica.

## Palabras Clave

Cáncer de Mama. Metástasis axilar sincrónicas. Discordancias en perfiles inmunohistoquímicos. Tratamiento neoadyuvante. Cirugía mamaria. tratamientos adyuvantes.

## ABSTRACT

### Introduction

Primary tumors and nodal metastases may present different tumor clones, but in daily practice only the immunohistochemical profile (IHC) of the primary tumor is used for the selection of systemic treatment. Our main objective was to describe and compare the discordance between the IHC of the primary tumor and synchronous nodal metastases.

### Materials and method

A cross-sectional observational study of women with breast cancer and synchronous axillary metastases without prior treatment was conducted between December 2020 and December 2021. It was developed in the Mastology unit of the Breast Clinic and the Italian Hospital of the city of La Plata, province of Buenos Aires, Argentina. The IHC profile in breast and nodes was evaluated in all patients

### Results

A total of 100 female patients were included. The median age was 52 (IQR 43 - 61) years. Half of the patients received neoadjuvant; the

other half the first step of treatment was surgery. The agreement in the immunohistochemical profile between the breast and the nodes was 71%. Within 29% of discordance only in 14 patients benefited from performing another treatment.

## Conclusion

Our findings reinforce the need to analyze and have both breast tumor and node information for better treatment selection and improve patient outcomes, as well as to understand the mechanisms of metastatic spread.

## Key words

Breast Cancer. Synchronous axillary metastases. Discordances in immunohistochemical profiles. Neoadjuvant treatment. Breast surgery. adjuvant treatments.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes de la mujer. Representa una enfermedad heterogénea con diferentes variantes biológicas. La información pronóstica y terapéutica se basa en el análisis de marcadores biológicos, incluyendo el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el Ki67, junto con la edad, el tamaño del tumor, el grado histológico y el compromiso de los ganglios linfáticos. Los tumores primarios y las metástasis ganglionares pueden presentar diferentes clones tumorales, pero en la práctica diaria sólo se utiliza el perfil inmunohistoquímico (IHQ) del tumor primario para la selección del tratamiento sistémico, asumiendo que los marcadores biológicos son estables a lo largo de la progresión tumoral. El hecho de realizar también la IHQ de la metástasis ganglionar implica encontrar una probable causa de resistencia al tratamiento. De esta forma se cuenta con la posibilidad de realizar otro tipo de neoadyuvancia o adyuvancia para prevenir potencialmente la recurrencia o la metástasis y de esta forma mejorar el pronóstico de la enfermedad.<sup>1-4</sup>

El objetivo de este estudio es describir y comparar la discordancia entre la IHQ del tumor primario y las metástasis ganglionares sincrónicas.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de corte transversal de mujeres con cáncer de mama y metástasis axilares sincrónicas sin tratamiento previo, entre diciembre de 2020 y diciembre 2021. El mismo se desarrolló en la unidad de Mastología de la Clínica Breast y el Hospital Italiano de la ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino, las cuales tuvieron un análisis completo de la mama y de los ganglios.

### Crterios de selección

#### *Crterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y metástasis axilar sincrónica. Esto incluye dos grupos de pacientes:
  - Pacientes que como primer escalón de tratamiento fue la quimioterapia ya que al momento del diagnóstico presentaron adenopatías axilares clínica y/o imagenológicamente positivas y luego fue confirmada con biopsia con aguja gruesa.
  - Pacientes en quienes el primer escalón de tratamiento fue quirúrgico y el ganglio centinela resultó positivo para células neoplásicas. De esta manera se realizó la IHQ sobre la pieza quirúrgica.

#### *Crterios de exclusión:*

- Pacientes con adenopatías axilares clínica y/o imagenológicamente negativas que realizaron neoadyuvancia y luego los ganglios resultaron positivos.
- Pacientes con adenopatías clínicas y/o imagenológicamente positivas de inicio en la cual se realizó IHQ posterior al tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con tumores multicéntricos.

#### *Variables de estudio:*

Se registró la edad al momento del diagnóstico, los subtipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la OMS, el grado tumoral, el estado de ER y PR, la sobreexpresión de HER2/neu y el índice de proliferación, Ki67.<sup>2</sup>

Se evaluaron las siguientes variables tanto en el tumor mamario como en los ganglios axilares metastásicos. Los Receptores Hormonales (RH) fueron analizados como porcentaje de expresión.

***Receptor de estrógeno:***

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de ASCO/CAP para las pruebas de IHC de ER y PR en cáncer de mama, la interpretación positiva requiere al menos el 1% de las células tumorales que muestren una tinción nuclear positiva de cualquier intensidad, y el receptor negativo se informa si <1% de las células tumorales muestran tinción de cualquier intensidad. Se reportan porcentajes de positividad del 0 al 100%.<sup>6</sup>

***Receptor de progesterona:***

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de ASCO/CAP para las pruebas de IHC de PR en cáncer de mama, la interpretación positiva requiere al menos el 1% de las células tumorales que muestran una tinción nuclear positiva de cualquier intensidad, y el receptor negativo se informa si <1% de las células tumorales muestran tinción de cualquier intensidad. Se reportan porcentajes de positividad del 0 al 100%.

***HER2-NEU:***

El análisis de IHQ determina una puntuación de 0 a 3+, según los criterios proporcionados por Dako (Glostrup). Negativo (0 y 1+), equivoco o indeterminado (2+) y positivo (3+). Negativo 0+ cuando no hay ningún tipo de tinción en ninguna de las células tumorales, negativo 1+ cuando la tinción es débil o apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales. Resultado equivoco (2+): la tinción de membrana es circunferencial pero incompleta y/o débil/moderada en menos del 10% de las células tumorales invasoras; o cuando la tinción de membrana completa y circunferencial es intensa en 10% o menos del total de las células tumorales invasoras. En estos casos debe realizarse amplificación génica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH)<sup>7</sup>, para confirmar un resultado positivo. Resultado positivo (3+): Tinción circunferencial completa y fuerte en más del 10% de las células tumorales invasoras.

***Índice de proliferación celular Ki-67:***

El Ki67 es una proteína que regula el ciclo celular: está ausente en las células sin replicación y alcanza niveles máximos de expresión

durante la mitosis. Se mide en un porcentaje de 0 a 100. Se considera que es bajo cuando es < 20% y alto cuando es superior a 20%.

De acuerdo a los resultados de estas cuatro variables se establecieron cinco categorías.

- Luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki-67 menor a 20%),
- Luminal B (RE+, RP+, HER2-, Ki67 igual o mayor a 20%)
- Luminal B /HER2 positivo (RE+, RP+, HER2+, Ki-67 cualquier valor),
- HER2+ puro (HER2+, RE-, RP-Ki-67 cualquier valor)
- Triple negativo (RE-, RP-, HER2- ki67 cualquier valor).<sup>6</sup>

### **Procesamiento de los materiales:**

Las muestras de tejido tumoral primario y ganglio linfático metastásico fueron preservadas en formol al 10%, incluidas en parafina y procesadas para su tinción con hematoxilina-eosina.

El estudio de IHQ se llevó a cabo en laboratorios con métodos cuantitativos.

Se incluyó la determinación de receptores hormonales para estrógeno (RE) y progesterona (RP), HER 2 y KI-67.

### **Muestreo y cálculo muestral**

Se incluyeron de manera consecutiva todas las pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el período de estudio. Dado que la muestra era fija, no se realizó estimación del tamaño muestral.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresan como número absoluto y porcentaje. Las variables numéricas se expresan con mediana y percentiles 25%-75% (IQR 25%-75%).

Para evaluar el acuerdo de entre el receptor estrogénico, el receptor progesterona y el ki67 en la mama y en los ganglios se aplicó el método de Bland y Altman<sup>8</sup> el cual representa gráficamente la media de cada pareja de mediciones frente a su diferencia. En dicho gráfico,

los puntos se agrupan, en mayor o menor medida, alrededor de una línea (en el cero) con un grado de dispersión que es determinado por la amplitud de las diferencias de resultados entre los dos métodos. Cuanto mayor sea ese grado de dispersión, peor será el acuerdo entre los dos métodos. Este método es particularmente útil cuando no se está haciendo una comparación contra un gold standard, sino que se comparan dos métodos sin estar establecido cuál es el de referencia. Se reportan además los límites de acuerdo del 95%, los cuales informan el rango en el cual se encuentra el 95% de las diferencias entre los porcentajes de positividad de estrógenos, progesterona y Ki-67 entre la mama y los ganglios. La normalidad de las diferencias entre “receptor estrogénico, receptor progesterona y ki67” en la mama y en los ganglios se exploró mediante histogramas.

Es conveniente aclarar que si bien existen estudios que reportan el acuerdo entre 2 métodos diagnósticos de naturaleza continua utilizando un test de hipótesis, esta aproximación no es la aconsejada para explorar tal fin, ya que solo se exploraría si existe asociación o no. Pero una asociación no implica necesariamente que haya un buen acuerdo entre los dos métodos.

Para evaluar el acuerdo entre la expresión de HER2/NEU en la mama y en los ganglios se utilizó el estimador kappa con su respectivo intervalo de confianza del 95%. La medida de acuerdo kappa-estadística oscila entre 0 cuando la cantidad de acuerdo es la que se esperaría por azar y 1 cuando haya un acuerdo perfecto. Para valores intermedios, Landis y Koch sugieren las siguientes interpretaciones:

- Leve: 0,01 a 0,20
- Aceptable: 0,21 a 0,40
- Moderado: 0.41 a 0.60
- Considerable: 0.61 - 0.80
- Casi perfecto: 0.81 - 1,00

Para evaluar el acuerdo entre los distintos perfiles de IHQ se estimó la proporción de pacientes en los que hubo acuerdo junto con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. Además, se exploró mediante gráficos de barras la distribución de los perfiles de IHQ en los casos concordantes. Por último, se presenta una matriz de los casos discordantes, en la cual se puede observar el tipo de discordancia observado (por ejemplo, cuando en mama se reportó Luminal A, y en ganglio se reportó Luminal B).

## RESULTADO

Se incluyeron un total de 100 pacientes de sexo femenino, las cuales tuvieron un análisis completo de la mama y de los ganglios. La mediana de edad fue de 52 (IQR 43 - 61) años. El 50% realizó neoadyuvancia y el otro 50% realizó cirugía de inicio.

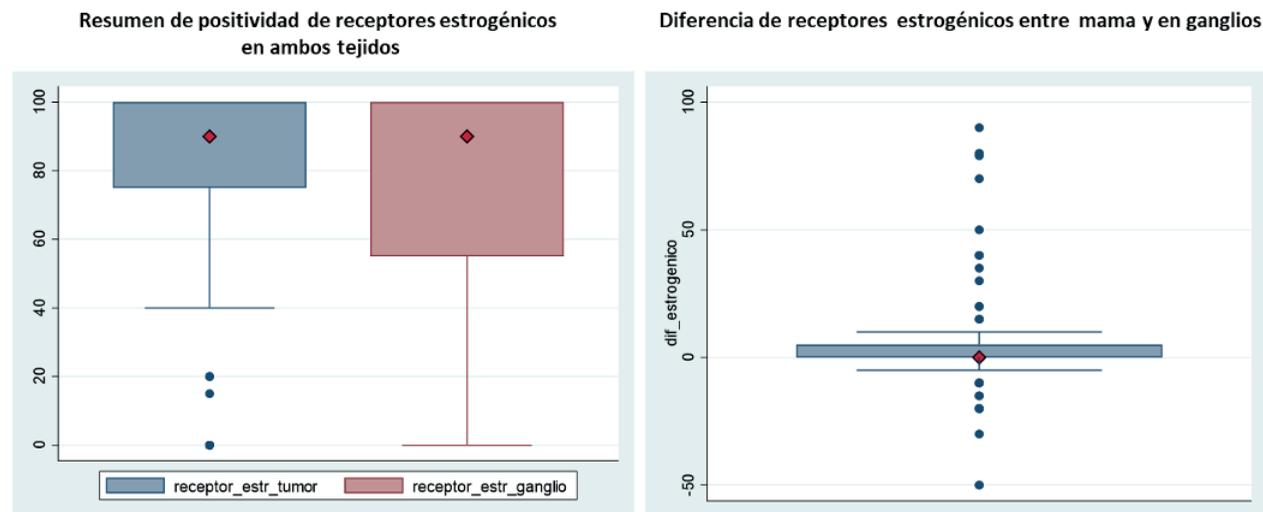
En cuanto al grado histológico, el grado 2 fue el más prevalente, representado por 68 pacientes. El GH3 fue el menos prevalente con un paciente y el GH1 fue de 20 pacientes.

La variante más frecuente fue el carcinoma ductal invasor que fue representado por 74 pacientes. El resto de las variantes se distribuyó de la siguiente manera: 13 carcinomas ductolobulillares, 7 lobulillares clásicos, 2 tubulares, 1 micropapilar, 1 metaplásico, 1 apócrino y 1 carcinoma ductal invasor asociado a enfermedad de Paget.

Tabla 1. Descripción de perfil IHQ en la mama y en los ganglios (n=100)

Variable	Resultado (n=100)
Receptor estrogénico en mama, mediana (IQR)	90 (75-100)
Receptor estrogénico en ganglio, mediana (IQR)	90 (55-100)
receptor progesterona en mama, mediana (IQR)	35 (0-80)
receptor progesterona en ganglio, mediana (IQR)	25 (0-82,5)
Ki-67 en mama, mediana (IQR)	13,5 (5-40)
Ki-67 en ganglio, mediana (IQR)	15 (6,5-50)
HER2NEU en mama, n (%)	16 (16)
HER2NEU en ganglio, n (%)	21 (21)

Figura 1. Box plot. Receptores estrogénicos (n=100)



### Acuerdo de receptores estrogénicos, de progesterona, Ki-67 y HER2NEU entre mama y ganglio

En la tabla 1 y en las figuras 1 a 3 se describen los resultados de los receptores estrogénicos, de progesterona, Ki-67 y HER2+ en mama y ganglio.

Al realizar la exploración entre los receptores estrogénicos, receptores de progesterona y Ki-67 de la mama y de los ganglios pudimos observar lo siguiente:

Figura 2. Box plot. Receptores progesterona (n=100)

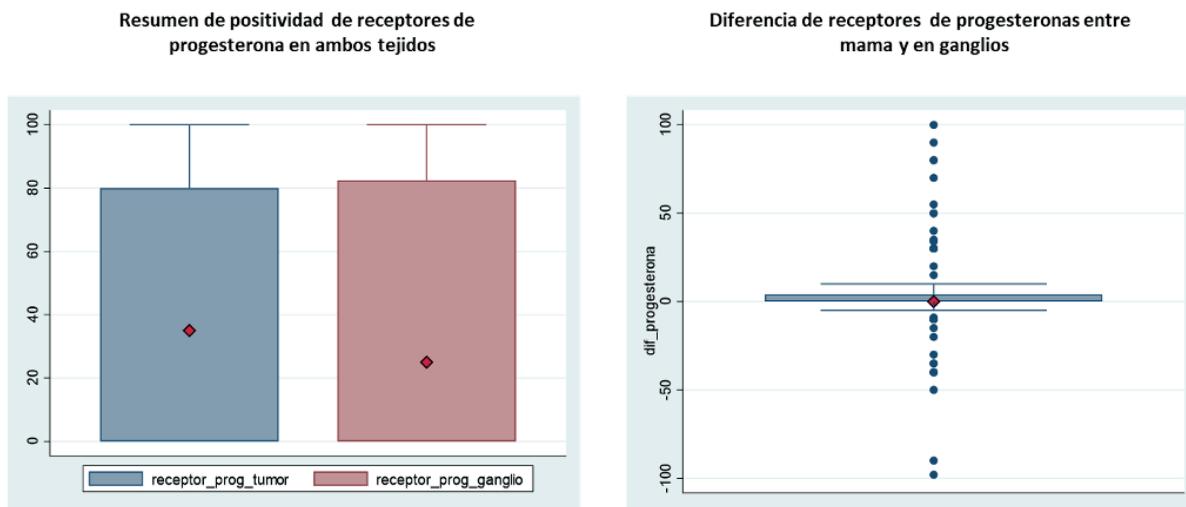
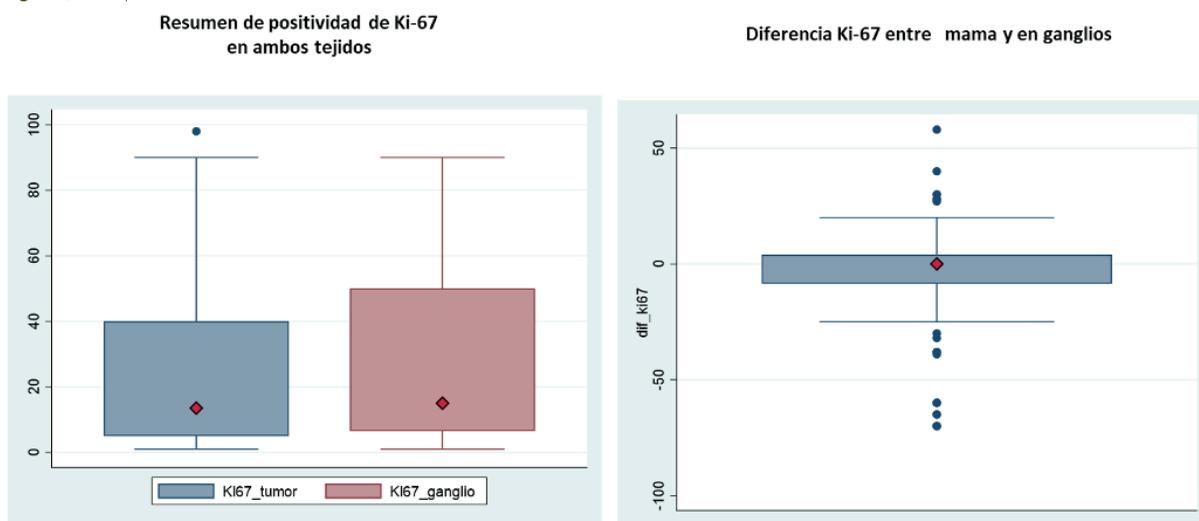


Figura 3. Box plot. Ki-67 (n=100)



- Acuerdo del receptor estrogénico entre ambos materiales (Figura 4): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura con elevada asimetría (regular acuerdo), especialmente para valores intermedios o bajos de porcentaje de positividad de los receptores estrogénicos. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -39,2 y 45,7.

- Acuerdo del receptor de progesterona entre ambos materiales (Figura 5): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura moderadamente asimétrica, especialmente para valores bajos o altos de porcentaje de positividad de los receptores de progesterona. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -55,1 y 61,3.

Figura 4. Gráfico de Bland y Altam para valorar acuerdo entre receptores estrogénicos del tumor y de la mama

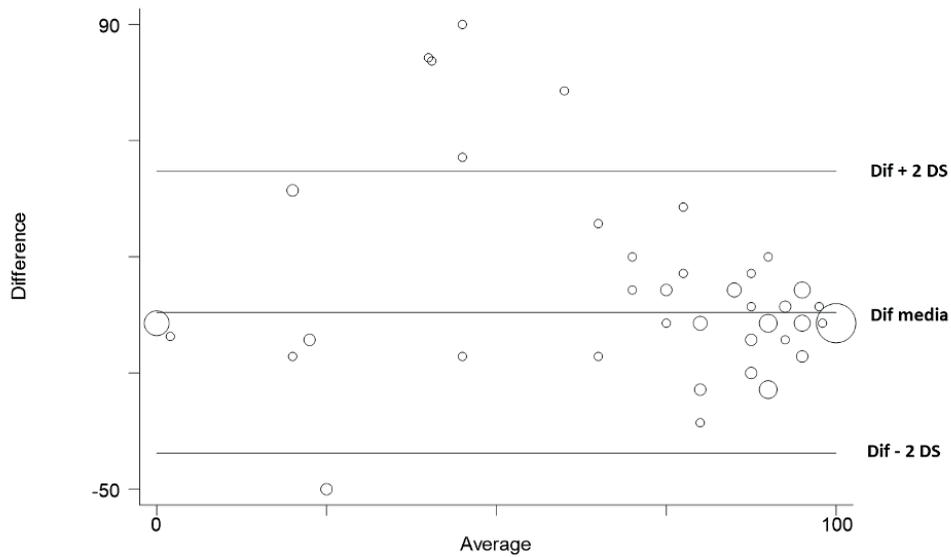
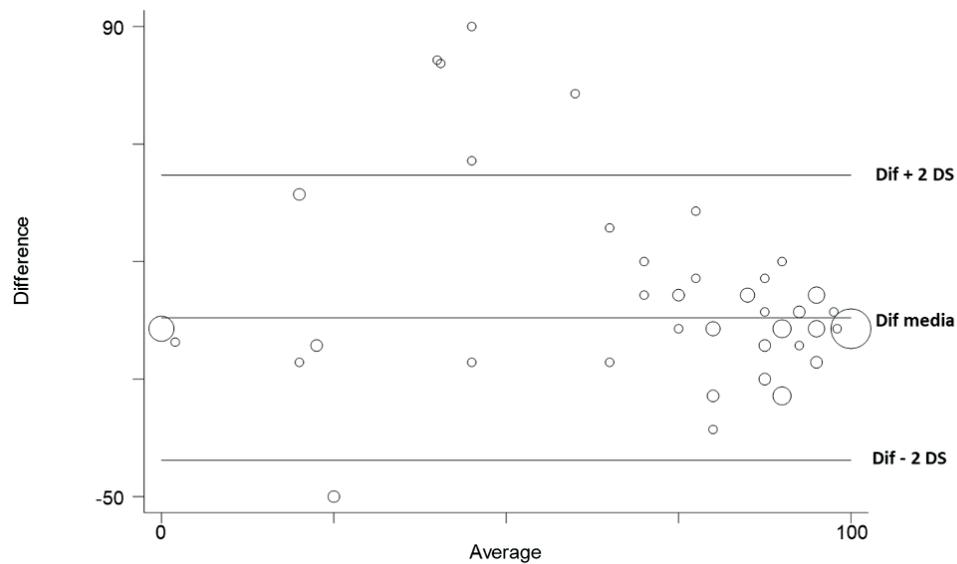
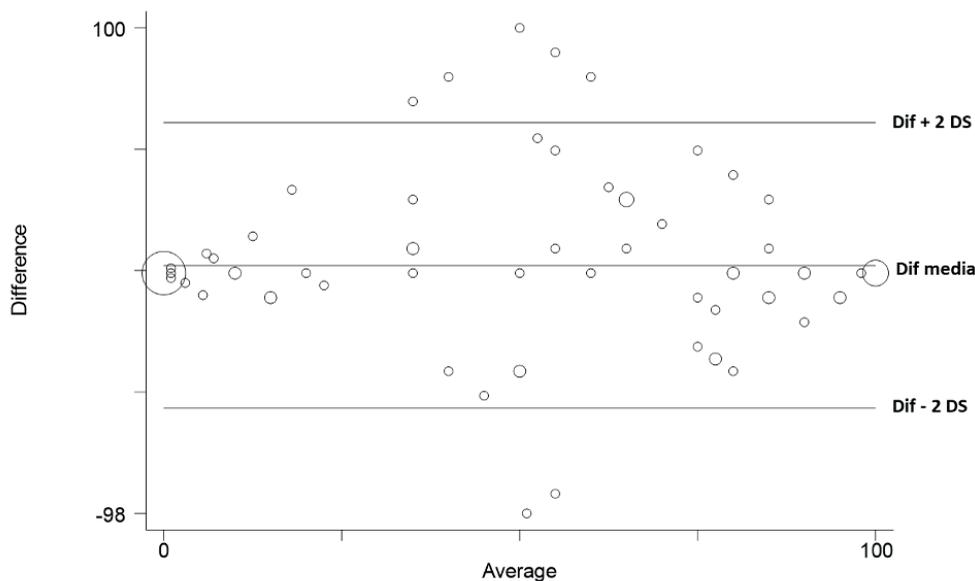


Figura 5. Gráfico de Bland y Altam para valorar acuerdo entre receptores de progesterona del tumor y de la mama



- Acuerdo del Ki-67 entre ambos materiales (Figura 6): El gráfico de Bland y Altman muestra una estructura muy asimétrica, especialmente para valores medios o altos de porcentaje de positividad del Ki-67. El 95% de las diferencias encontradas entre ambos materiales se observaron entre -51,2 y 39,9.

Figura 6. Gráfico de Bland y Altman para valorar acuerdo entre receptores de Ki-67 del tumor y de la mama



- Por otro lado, el acuerdo en HER2NEU entre ambos materiales fue considerable ( $\kappa$ : 0,70; IC 95%: 0,523 - 0,883)

### Perfil inmunohistoquímico y acuerdo entre la mama y los ganglios

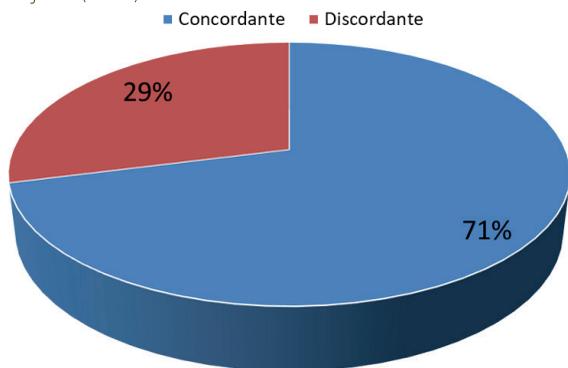
La distribución del perfil IHQ en la mama fue la siguiente: Luminal A 39, Luminal B 36, HER2 puro 3, Triple negativo 8, Luminal B/Her2 + 14.

En 7 pacientes el HER2+ sobre el tumor mamario fue indeterminado (2+) por lo que se realizó técnica de FISH y en 6 éste resultó negativo y uno positivo.

Un paciente presentó HER2+ indeterminado en el ganglio y resultó negativo con técnica de FISH.

La distribución del perfil de IHQ en los ganglios fue la siguiente: Luminal A 40, Luminal B 29, HER2 puro 5, Triple negativo 11, Luminal B/Her2+ 15.

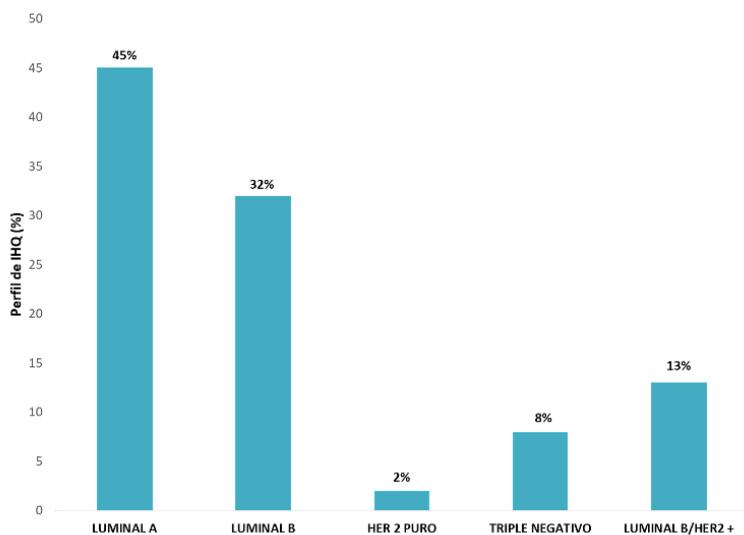
Figura 7. Concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre ambos tejidos (n=71)



La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios fue del 71% (IC 95%: 61% - 80%), Figura 7. En la figura 8 se muestra la distribución de los perfiles de IHQ en aquellas pacientes que presentaron concordancia. Por último, en la tabla 2 se detalla la distribución de los perfiles de IHQ en los casos donde hubo discordancia.

De acuerdo a los resultados hubo 8 pacientes en los cuales el receptor de progesterona fue negativo y en 7 pacientes el receptor de estrógeno resultó negativo en el ganglio. Sin embargo, esto no tuvo impacto en el tratamiento ya que de todas formas recibieron tratamiento con hormonoterapia. Con respecto al HER 2, 6 pacientes presentaron expresión en el ganglio.

Figura 8. Distribución de los perfiles inmunohistoquímicos en los casos en que hubo concordancia (n=71)



De las pacientes que presentaron Luminal A en la mama, en 5 de ellas los ganglios fueron luminal B, uno triple negativo y otro luminal B/Her2.

En las pacientes que presentaron luminal B en la mama, 6 resultaron luminal A en el ganglio, una un HER2 + puro, tres triples negativos y tres triples positivos.

Las pacientes que presentaron HER2+ puro en la mama, dos fueron luminal B/HER2+ en los ganglios.

Las pacientes que presentaron triple negativo en el tumor mamario, dos fueron luminal A, una luminal B y otra un HER2 + puro en los ganglios.

Tabla 2. Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia (n=29)

IHQ EN MAMA	IHQ EN GANGLIO				
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER PURO	TRIPLE NEGATIVO	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	5	-	1	1
LUMINAL B	6	-	1	3	3
HER PURO	-	-	-	-	2
TRIPLE NEGATIVO	-	1	1	-	-
LUMINAL B/HER 2	2	-	2	1	-
TOTAL	8	6	4	5	6

**Tabla 3.** Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia en subpoblación que realizó neoadyuvancia (n=23)

IHQ EN MAMA	IHQ EN GANGLIO				
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER PURO	TRIPLE NEGATIVO	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	4	-	1	-
LUMINAL B	3	-	1	3	3
HER PURO	-	-	-	-	2
TRIPLE NEGATIVO	-	-	1	-	-
LUMINAL B/HER 2	2	-	2	1	-
TOTAL	5	4	4	5	5

**Tabla 4.** Distribución de los perfiles de IHQ en los casos en que hubo discordancia de pacientes operadas (N:6)

IHQ EN MAMA	LUMINAL A	LUMINAL B	LUMINAL B / HER2
LUMINAL A	-	1	1
LUMINAL B	3	-	-
TRIPLE NEGATIVO	-	1	-
TOTAL	3	2	1

### Análisis de subgrupos

La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios en las pacientes que no realizaron neoadyuvancia fue del 88% (IC 95%: 76% - 95%). La concordancia en el perfil inmunohistoquímico entre la mama y los ganglios en las pacientes que realizaron neoadyuvancia fue del 54% (IC 95%: 39% - 68%).

## DISCUSIÓN

Las metástasis sincrónicas en el ganglio linfático axilar podrían representar potencialmente la población de células metastásicas mejor que el tumor primario. Se ha especulado que las células que hacen metástasis localmente a través de linfáticos podrían ser biológicamente distintas de las células capaces de invadir los vasos sanguíneos y luego hacer metástasis en sitios distantes.

En el presente estudio, hallamos que la positividad para los marcadores biológicos no es estable durante el proceso metastásico, ya que

observamos una discordancia del 29%. Dentro de la bibliografía internacional, Aitken et al<sup>9</sup> halló un 46.9% de discordancia entre la IHQ del tumor y el ganglio, en por lo menos un receptor. Sasithorn Sujarittanakarn et al. también demostró discordancia entre los tumores primarios y la metástasis de ganglios linfáticos axilares sincrónicos, aunque en un porcentaje menor (10,1%-20,2%).<sup>11</sup>

En nuestro trabajo el fenotipo que presentó mayor discordancia fue el Luminal B, con un 13%. Cuatro pacientes presentaron HER2neu positivos. Estas pacientes realizaron neoadyuvancia con terapia anti-HER, las cuales, sin haber contado con la IHQ del ganglio, la conducta inicial hubiera sido diferente. En 3 pacientes el fenotipo del ganglio fue triple negativo. El resultado del cambio de fenotipo también implicó una modificación en el tratamiento y probablemente en el pronóstico. En contraposición 6 pacientes presentaron luminal A en el ganglio y esto no cambió la conducta terapéutica.

Los Receptores de Estrógeno presentan valor predictivo en la terapia antiestrogénica y los Receptores de Progesterona tienen valor pronóstico. Aproximadamente el 80% de los cánceres invasores son positivos para Receptores de Estrógeno, y entre un 65 a 70% son positivos para Receptores de Progesterona.<sup>5</sup> En el trabajo de V. Costanzo et al., del Instituto Alexander Flemming se analizaron 56 pacientes de un total de 115 cirugías. La expresión de Receptores Hormonales no mostró discordancia significativa entre el tumor primario y las metástasis ganglionares, similar a lo que ocurrió en nuestro trabajo. El RE + fue del 81% de los tumores y un 78% en los ganglios linfáticos, el RP+ fue de un 63% en el tumor y un 59% en los ganglios. En nuestro trabajo el RE fue de 87% en el tumor mamario y un 85 en los ganglios y el RP fue un 70% y 66%, respectivamente. Los resultados fueron similares en el trabajo de Sasithorn Sujarittanakarn et al.<sup>11</sup> en la cual el RE+ fue de un 74,7% en los tumores mamarios y 71,7% en los ganglios y el RP+ 71,7% en ambos. El hecho de presentar expresión de alguno de ellos permitió realizar tratamiento hormonal.

El 6% de los HER2neu negativos en la mama presentaron discordancia con el ganglio. Este cambio hizo que estas pacientes realicen neoadyuvancia. En el trabajo de V. Costanzo et al., tres pacientes (6,3%) mostraron discordancia para la expresión de HER2 (sobreexpresión negativa en tumor primario y positiva en la metástasis ganglionar), adoptando similar conducta en el cambio de tratamiento. En el trabajo de Sasithorn Sujarittanakarn et al.,<sup>11</sup> este cambio fue de un 15%, (de un 55% de expresión en el tumor mamario a un 70% en los ganglios). Sin embargo, no describen si esto generó un cambio en el tratamiento. En el

trabajo de Aitken et al<sup>9</sup> se observó un cambio en el estado de HER2 en el 14,7% representado en 31 pacientes de un total de 210.<sup>10</sup> En este grupo de pacientes el tratamiento adyuvante se vio modificado.

Un dato interesante fue cuando el tumor mamario fue triple negativo y el ganglio presentó HER2 positivo, persistiendo los receptores hormonales negativos. En estos casos el tratamiento se modificó y realizaron terapia antiHER. En los diferentes trabajos analizados esto también representó un cambio en la conducta terapéutica.<sup>9,11,15</sup>

En contraposición, un hallazgo importante en nuestro estudio fue que en aquellas pacientes que realizaron neoadyuvancia la concordancia fue menor, de 54%. Los trabajos analizados no discriminan entre tumores que fueron sometidos a cirugía como primer escalón de tratamiento o neoadyuvancia.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

La conclusión de nuestro trabajo fue que obtuvimos un 29% de discordancia. De este porcentaje, la mitad de las pacientes requirió un cambio en la conducta terapéutica. En 12 pacientes el tratamiento neoadyuvante fue modificado y en otras dos pacientes el tratamiento adyuvante, también. Esto significa que obtener la inmunohistoquímica (RE, RP, HER2neu y el KI67) de los ganglios metastásicos sincrónicos nos aporta información determinante y que permite tomar decisiones en cuanto a la terapéutica. En cuanto al tratamiento se tuvo en cuenta el fenotipo más agresivo y las terapias target (ANTIHER2) con el objetivo de mejorarle el pronóstico. Se necesita seguimiento a largo plazo para evaluar si estos cambios modificaron su sobrevida libre de enfermedad, entre otras variables.

Con esto podemos demostrar que dentro del tumor primario hay un porcentaje de clones de células con capacidad metastásica y genética distinta del resto, que aún no podemos determinar. Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de analizar y tener la información tanto del tumor mamario como del ganglio para una mejor selección del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como para comprender los mecanismos de diseminación metastásica. Por último, conocer estas discordancias nos permite entender porque algunas pacientes presentan una escasa o nula respuesta ante un determinado tratamiento.

## REFERENCIAS

- Gupta A, Hwang B, Benyamien-Roufaeil D, Jain S, Liu S, Gonzales R, Brown R, Zalzman M, Lu A. Mammalian MutY Homolog (MYH or MUTYH) is Critical for Telomere Integrity under Oxidative Stress. *OBM Geriatrics* 2022; 6(2):1-20 ◀
- Shokouh T, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes Retrospective-Observational Analytical Study. *Medicine* 2015; 94(32):1-6 ◀ ◀
- Lopez Guil I, Talens J. El Espacio del Poema: Teoría y Práctica del Discurso Poético. Editorial Biblioteca Nueva 2011; 352 pág ◀
- Yao Z, Lu L, Wang R, Jin L, Liu S, Li H, Ren G, Wu K, Wang D, Kong L. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. *Med Oncol* 2014; 31:798 ◀
- Consenso nacional inter-sociedades. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. *Revista Nacional de mastología*. V.36. N 128. p.12-33. ◀
- Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Craig Allred D, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 21010.134. p. 48–72. ◀ ◀
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry for the Evaluation of HER-2/neu in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999. 17. p. 1974–1974. ◀
- Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003.22 p. 85–93. ◀
- Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Annals of Oncology*. 2010. 21. p 1254–61. ◀ ◀
- Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer*. 2015. 15(5). p 307–12. ◀
- Sujarittanakarn S, Himakhun W, Worasawate W, Prasert W. The Case to Case Comparison of Hormone Receptors and HER2 Status between Primary Breast Cancer and Synchronous Axillary Lymph Node Metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020. 21(6). p 1559–65. ◀ ◀
- Nedergaard L, Haerslev T, Jacobsen GK. Immunohistochemical study of estrogen receptors in primary breast carcinomas and their lymph node metastases including comparison of two monoclonal antibodies. *APMIS*. 1995. 103(1) p. 20–4.
- Ellsworth RE, Toro AL, Blackburn HL, Decewicz A, Devarmin B, Mamula KA, et al. Molecular Heterogeneity in Primary Breast Carcinomas and Axillary Lymph Node Metastases Assessed by Genomic Fingerprinting Analysis. *Cancer Growth Metastasis*. 2015. 20;8. p 15–24.
- Gerstman BS. *Physics Of Cancer, The Research Advances*. World Scientific; 2020. p. 280
- V. Costanzo, M. Rizzo, P. Mandó, A. Nervo, J. Nadal, F. Coló, Chacón, et al. Diferencias En La Expresión De Receptores Hormonales Y Her2 Entre El Tumor Primario De Mama Y Las Metástasis Ganglionares Sincrónicas, *Revista Argentina de Mastología*. 2016. V. 36. 128. p 58-66. ◀
- Georgescu R, Boros M, Moncea D, Bauer O, Coros MF, Oprea A, et al. Discordance Rate in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2 Status, and Ki67 Index Between Primary Unifocal and Multiple Homogenous Breast Carcinomas and Synchronous Axillary Lymph Node Metastases Have an Impact on Therapeutic Decision. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018. 26. p. 533–8.

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias Dra. Nirenberg. Te felicito por el trabajo, está muy bien diseñado y bastante completo. El saber reconocer las metástasis a distancia, cuando hay una progresión en algún órgano o el estado de la biología molecular en los ganglios, nos sirve mucho para poder escalar los tratamientos. Sabemos que siempre se debe tratar lo más agresivo. ¿Qué pasa a la inversa? ¿Qué sucede si se tiene en la mama un HER positivo, por ejemplo, y en la axila un luminal. En ese caso ¿Cuál sería la terapia instituida?

**Dra. Nirenberg:** Siempre predomina en este caso el HER. Cuando ya tenemos el HER positivo, tanto en la mama como el ganglio, se continúa con el tratamiento.

**Dr. Cassab:** ¿No tuvieron el caso a la inversa, o sea con menos patología en la axila?

**Dra. Nirenberg:** Hemos tenido, por ejemplo, luminales B que pasaron a luminales A.

**Dr. Cassab:** ¿Luminales B por HER?

**Dra. Nirenberg:** Hemos tenido también luminales B por HER.

**Dr. Cassab:** ¿Y no realizaron tratamiento con Trastuzumab?

**Dra. Nirenberg:** Sí, en aquellas pacientes que tuvimos esta información, o sea que presentaron el HER positivo tanto en la mama como en el ganglio, se realizó ese tratamiento.

**Dr. Cassab:** O sea, no se descarta el tratamiento por ser menor en la axila.

**Dra. Nirenberg:** No.

**Dr. Cassab:** Muy bien.

**Dr. Dávalos Michel:** Quería felicitarlos por el trabajo, muy prolijo, muy bien presentado. Parece ser que la punción es la que produce mayores diferencias o discordancias. Entonces tendríamos que pedir de nuevo en la pieza operatoria o tenemos

que pedir siempre cuando hay metástasis axilares, la inmunohistoquímica de las metástasis axilares. Según ustedes, aparentemente, debiéramos hacerlo siempre, porque, si en un tercio de los pacientes, que encontraron ustedes (igual que los estudios escoceses), tenemos diferencia y esta diferencia cambia la conducta terapéutica habitualmente más, quiere decir que cuando tenemos metástasis en axila, tenemos que hacer siempre la inmunohistoquímica en las metástasis axilares. ¿Esto es así o no es así?

**Dra. Nirenberg:** Eso no está estandarizado. Cuando se realizó el trabajo, que fue prospectivo, lo planteamos tanto para las punciones como para la cirugía. Nosotros ahora lo estamos haciendo de rutina, pero en la cirugía. Cuando el ganglio centinela resulta positivo se hace la inmunohistoquímica de rutina. Pero no en las punciones.

**Dr. Dávalos Michel:** Lo que le pregunto es si, independientemente del ganglio centinela o no, cuando tenemos ganglios positivos ¿Debemos pedir la inmunohistoquímica, receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y Ki67 en los ganglios positivos? ¿Eso está aconsejado si ya tenemos toda la histoquímica en el tumor primario? ¿Debemos hacerlo?

**Dra. Nirenberg:** Viendo los resultados, sí. Con el 29% de discordancia, que es un valor importante y 13 pacientes en las cuales cambió el tratamiento, sí.

**Dr. Núñez De Pierro:** Muchas gracias por la presentación. En primer lugar, que la discordancia fuera mayor en el espécimen de pieza quirúrgica era esperable, respecto a la punción. La gran modificación del tratamiento, estimo que está condicionada por la sobreexpresión del HER, porque resulta que cuando el ganglio era triple negativo, la pregunta es cuántas pacientes de ellas, igualmente hubieran recibido quimioterapia, dado que otra cosa no les vas a poder agregar. Respecto a la estandarización, es muy interesante como hipótesis de resistencia a los tratamientos. En lo personal

creo que está lejos de ser el estándar, porque no hay nada escrito de que vaya a cambiar la evolución, el "outcome" de la paciente, por modificar el tratamiento ¿no es verdad? Pero es a través de este tipo de investigaciones que podemos llegar a tener alguna cosa orientativa al respecto.

**Dra. Nirenberg:** Muchas gracias por su observación.

## TRABAJO ORIGINAL

# Rol de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mamaria en el tratamiento neoadyuvante. ¿Cuál es su valor predictivo de respuesta patológica completa?

## Trabajo colaborativo institucional.

V. D. Sanchotena<sup>1</sup>,  
L. D'Angelo<sup>2</sup>, M. F. Costa<sup>1</sup>,  
D. Ocampo<sup>2</sup>, C. Deluca<sup>3</sup>,  
D. A. Maltagliatti<sup>4</sup>, M. S. Crespo  
Erramuspe<sup>4</sup>, M. J. Pigni<sup>5</sup>,  
P. C. Arias<sup>6</sup>

## RESUMEN

La proporción de conversión de mastectomía inicial a cirugía conservadora fue del 10.76% (7 pacientes). Respecto a otros factores influyentes en la objetivación de la respuesta imagenológica post-neoadyuvancia, el 80% de las pacientes con respuesta imagenológica completa (RIC) presentaron realce de tipo masa en el estudio basal. En lo concerniente a la presencia de componente in situ, sólo 2 pacientes de las 11 que presentaron respuesta imagenológica parcial debido a la presencia de componente in situ, fueron RPC por ser el único hallazgo en la pieza. La influencia de la utilización de quimioterapia sobre la sobreestimación de la respuesta imagenológica por alteración de la vascularización tumoral no puede ser evaluada con exactitud debido a que de las 65 pacientes de la muestra, sólo 1 no recibió tratamiento quimioterápico. Además, de las 10 pacientes con RIC, sólo 2 presentaban lesión residual en estudio anatómo-patológico. En conclusión, la RMN ha demostrado un alto nivel de correlación con el resultado de anatomía patológica pero aún no es suficiente para asegurar la ausencia de enfermedad histológica, por lo que la resección quirúrgica post-neoadyuvancia continúa siendo el estándar de cuidado.

1 Médica cirujana acreditada en mastología. Servicio Patología Mamaria Sanatorio Julio Méndez y Hospital Oncológico M. Curie

2 Médica cirujana acreditada en mastología. Servicio Patología Mamaria Sanatorio Julio Méndez

3 Médica especialista en diagnóstico por imágenes. Acreditada en imagenología e intervencionismo mamario SAM – SAR. Servicio de Resonancia del Sanatorio Julio Méndez

4 Médica ginecóloga y obstetra. Especialista universitaria en mastología. Servicio Patología Mamaria Hospital Oncológico M. Curie

5 Jefa Unidad Patología Mamaria Sanatorio J. Méndez

6 Jefa Servicio Ecografía Sanatorio J. Méndez

6 Coordinadora Grupo de trabajo Patología Mamaria Hospital M. Curie

Correo electrónico: metacrom@hotmail.com>

## ABSTRACT

Imaging evaluation represents an essential contribution to assess the response to neoadjuvant systemic treatment, and MRI, in particular, is the method that has shown the greatest sensitivity for its quantification. The objectives proposed in this work were to determine the operational characteristics (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value) of post-neoadjuvant MRI (pn MRI). And to analyze the histological/molecular and imaging factors that may influence the objectification and quantification of the response to systemic treatment obtained. A retrospective observational and analytical study was conducted between Hospital Oncológico Marie Curie y al Sanatorio Dr. Julio Méndez in the period from January 2019 to December 2020. As a result, it was determined that the sensitivity (S) of MRI for the detection of residual tumor lesion was 93% with a PPV of 76%. The specificity (S) was 35% (NPV = 70%). The false-positive response (FP) rate was 65%. The false negative response (FN) rate was 7%.

The conversion rate from initial mastectomy to conservative surgery was 10.76% (7 patients). Regarding other factors influencing the objectification of the post-neoadjuvant imaging response, 80% of the patients with complete imaging response (CIR) presented mass-like enhancement at baseline. Regarding the presence of in situ component, only 2 patients of the 11 who presented partial imaging response due to the presence of in situ component, were RPC because it was the only finding in the specimen. The influence of the use of chemotherapy on the overestimation of the imaging response due to alteration of tumor vascularization cannot be accurately assessed because of the 65 patients in the sample, only 1 did not receive chemotherapy treatment. Furthermore, of the 10 patients with RIC, only 2 had residual lesion in anatomic-pathologic study. In conclusion, MRI has demonstrated a high level of correlation with the anatomic pathology result but is still not sufficient to ensure the absence of histologic disease, so post-neoadjuvant surgical resection remains the standard of care.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante ha sido utilizado tradicionalmente como terapéutica inicial en casos de cáncer de mama localmente avanzados o no pasibles de cirugía. Con la evolución de los tratamientos farmacológicos y el mayor conocimiento molecular y genómico de la enfermedad, el tratamiento sistémico primario se ha convertido en una opción (y hasta en un standard de cuidado según

el subtipo molecular) también para pacientes con enfermedad operable de inicio.<sup>1-3</sup> La neoadyuvancia es una herramienta multifacética que posibilita desde evaluar la respuesta in vivo de ciertos tipos tumorales frente al tratamiento (estableciendo un perfil clínico pronóstico específico) hasta favorecer la realización de procedimientos quirúrgicos conservadores u oncoplasticos en lesiones mamarias inicialmente inoperables o que determinaban la necesidad de un tratamiento quirúrgico agresivo (mastectomía) en su inicio. Esto ha mejorado no solo los resultados cosméticos, sino también la calidad de vida de las pacientes, sin perjuicio del control oncológico a largo plazo.<sup>4-6</sup>

El grado de respuesta al tratamiento sistémico primario es cuantificado clínicamente, a través de métodos imagenológicos, así como también en la pieza quirúrgica por el ulterior estudio anatómo-patológico.<sup>7,8</sup> De los métodos imagenológicos actuales la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es aquel que ha demostrado presentar mayor sensibilidad y especificidad para la evaluación de lesión tumoral. Es un estudio que, no sólo identifica el patrón morfológico tumoral y su extensión anatómica (local y regional), sino que, mediante la utilización de contraste endovenoso, permite brindar información biológica y funcional reflejando así la respuesta obtenida a la neoadyuvancia (con muy buena concordancia con el estudio anatómo-patológico final [AP]).

De hecho, en base a su sensibilidad y valor predictivo positivo, dicha correlación puede llegar a ser tan elevada que ciertos grupos de trabajo proponen la selección de los pacientes en función de la respuesta imagenológica post-neoadyuvancia obtenida, para así, certificando la respuesta completa por procedimientos percutáneos, evitar el procedimiento quirúrgico posterior.<sup>9-11</sup>

Esta correlación entre la respuesta imagenológica y la respuesta anatómo-patológica al tratamiento sistémico primario puede verse afectada por distintos factores. Generalmente éstos están relacionados con procesos proliferativos asociados al proceso invasor o procesos secundarios a los efectos de las drogas quimioterápicas sobre las células tumorales y su microambiente local. Así, pueden generarse objetivaciones en más de la carga de enfermedad residual (falsos positivos de la RMN o FP) o en menos (falsos negativos de la RMN o FN), cuya interpretación por parte del equipo multidisciplinario es crucial para el correcto y definitivo tratamiento del paciente.

## OBJETIVO

### Objetivo primario

Evaluar la concordancia entre la imagen de RMN post-neoadyuvancia y el resultado final en el estudio anatómico-patológico. Se determinaron las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo) de la resonancia magnética nuclear mamaria post-neoadyuvancia (RMN pn) para determinar la respuesta patológica alcanzada post tratamiento sistémico. Mediante este análisis se intentó determinar el nivel de seguridad para la toma de la decisión quirúrgica en base a la extensión imagenológica del proceso residual.

### Objetivo secundario

Analizar distintos factores histológicos / moleculares e imagenológicos que pueden estar implicados en la objetivación y cuantificación por parte de la RMN pn de la respuesta obtenida al tratamiento sistémico (Tasa de FN - FP).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional y analítico que incluyó 65 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con indicación de neoadyuvancia y con posterior tratamiento quirúrgico pertenecientes al Hospital Oncológico Marie Curie y Sanatorio Julio Méndez, en el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2020.

La indicación de tratamiento neoadyuvante estuvo basada en la estadiificación clínica, el subtipo inmunohistoquímico y/o la planificación de cirugía conservadora en la mama.

Las variables analizadas en cada historia clínica, y correlacionadas, fueron:

- edad
- status menopáusico
- tipo histológico y subtipo inmunohistoquímico
- mamografía, ecografía y RMN pre y post-neoadyuvancia
- morfología lesional en el estudio por RMN pre y post-neoadyuvancia, los diferentes tipos de realces (realce tipo masa, no masa o ambos tipos de realces), multifocalidad (más de una lesión en el mismo cuadrante) y multicentricidad (más de una lesión en diferentes cuadrantes)

- presencia de componente in situ (CDIS)
- esquema quimioterápico empleado
- grado de respuesta anatomo-patológica (AP) en la pieza quirúrgica final

- Evaluación clínica e imagenológica:

Se analizó y determinó la concordancia entre la extensión lesional RMN pn y la obtenida por el análisis anatomo-patológico (pTNM – gold standard), estableciéndose el valor predictivo de la respuesta final del estudio imagenológico. Asimismo, se evaluó la presencia en la población estudiada de factores influyentes sobre la presencia de falsos negativos y positivos de respuesta imagenológica post-neoadyuvancia.

Se excluyeron del estudio a aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico o con diagnóstico de carcinoma inflamatorio, así como también, a las pacientes con recidivas tumorales o tratamientos oncológicos previos.

La estadificación clínica inicial (cTNM) así como la AP final (pTNM) se realizó en base al sistema TNM 8° Edición (American Joint Commission on Cancer).<sup>12</sup>

El diagnóstico por RMN fue realizado con resonador con bobina específica de 1.5 Tesla. Se realizó RNM con contraste de ambas mamas con secuencias ponderadas en T1, T2 y STIR con análisis detallados en los planos axial y sagital, scan dinámico previo y posterior a la inyección de contraste endovenoso, técnicas de sustracción y reconstrucción multiplanar previas al inicio de la neoadyuvancia y posterior a la finalización de la misma, según recomendaciones y criterios actuales.

Se utilizó la clasificación del Colegio Americano de Radiología (Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) para los hallazgos imagenológicos (5ª Edición).<sup>13,14</sup>

- Diagnóstico histológico:

El diagnóstico se estableció en todos los casos a través de punción histológica con aguja de 14 Gauge y bajo guía ecográfica. En aquellos casos en los que se presentaron lesiones extensas, de tipo no masa o asociadas a microcalcificaciones segmentarias, se pudo establecer la correspondiente correlación mamográfica, de resonancia y ecográfica para llevar a cabo el diagnóstico histológico. El procesamiento de las muestras obtenidas, así como la consignación e informe del diagnóstico AP y de la inmunohistoquímica se realizaron siguiendo los lineamientos del Manual Operativo de Anatomía Patológica (INC

- Ministerio de Salud) y de las guías internacionales ASCO - CAP 2020 y clasificación de IARC - WHO (World Health Organization).<sup>15-17</sup>

Los subtipos inmunohistoquímicos fueron estratificados de acuerdo a la combinación de factores pronósticos y predictivos en:

- Luminal A: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - Her 2 negativo \* - Ki 67 menor a 14%

- Luminal B: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1 % de inmunoreactividad nuclear o negativo - Her 2 negativo - Ki 67 mayor o menor a 14%

- Her enriquecido: RE negativo - RP negativo - Her 2 positivo - Ki 67 generalmente mayor de 14%

- Luminal Her: RE mayor al 1% de inmunoreactividad nuclear - RP mayor al 1 % de inmunoreactividad nuclear o negativo - Her 2 positivo - Ki 67 puede ser menor o mayor a 14%

- Triple negativo: RE negativo - RP negativo - Her 2 negativo - Ki 67 generalmente mayor al 14%

\*La positividad del Her 2 se basa en su detección con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta proteína de membrana y asociados a un cromógeno. La tinción completa o intensa o mayor al 10% de las células tumorales = IHC 3 + (positivo). La no tinción o la tinción incompleta y débil y menor al 10% de las células tumorales se interpreta como IHC 0 (negativo). Los parámetros intermedios: tinción de membrana incompleta o débil a moderada pero mayor al 10% de las células tumorales o la tinción completa e intensa pero menor al 10% de las células tumorales es considerada como IHC 2 + o equívoco, requiriendo confirmación intranuclear de sobreexpresión génica mediante técnicas de hibridización con fluoresceína o con técnicas cromatogénicas o argénticas. En caso de que la tinción de membrana se realice en forma apenas perceptible y muy débil en más del 10% de las células tumorales se considera IHC 1 + o negativo.

En este trabajo no se utilizó la estratificación en Her low o RE low para definir pautas de tratamiento, motivo por el cual no es detallada dicha disquisición en los casos analizados.

• Evaluación pre y postoperatoria:

La medición de la respuesta tumoral se realizó siguiendo el criterio de evaluación para tumores sólidos (R.E.C.I.S.T).<sup>18</sup>

Se consignó el tipo de cirugía realizada. Y en la evaluación anató-

mo-patológica se categorizó de acuerdo a estándares de RCB (Residual Cancer Burden).<sup>16</sup>

Se establecen las siguientes definiciones para la correcta interpretación del trabajo realizado y sus conclusiones:

- **RMN post - neoadyuvancia negativa:** respuesta imagenológica completa.

- **Verdadero positivo (VP):** es la probabilidad de tener la enfermedad por un hallazgo positivo en la RMN post - neoadyuvancia.

- **RMN post - neoadyuvancia positiva:** respuesta imagenológica parcial o no respuesta o progresión.

- **Verdadero negativo (VN):** es la probabilidad de no tener enfermedad dado que la RMN post - neoadyuvancia no registra imágenes sugerentes de lesión residual.

- **Falso positivo (FP):** cuando existe falta de respuesta completa imagenológica pero en el estudio AP se obtiene respuesta patológica completa (RPC).

- **Falso negativo (FN):** cuando la respuesta completa evidenciada en la RMN post - neoadyuvancia no concuerda con el estudio AP (presencia de tumor invasor residual).

- **RPC:** es la ausencia de enfermedad invasora en el espécimen quirúrgico posterior al tratamiento sistémico (mama y axila). No se incluye como enfermedad residual a la presencia de componente in situ.

• Análisis estadístico:

Se analizó el rendimiento diagnóstico de la RMN pn frente al informe de AP, calculándose la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. (Tabla 2) Seguidamente se construyeron tablas de contingencia para el cruce con las variables con capacidad potencial de modificar los resultados. Todos los procedimientos se realizaron con el programa SPSS versión 26 (IBM Inc., Chicago, USA).

## RESULTADO

### • Características de pacientes

Se destaca que desde marzo de 2020 fue declarada la pandemia por SARS – Cov 2, lo que ocasionó restricciones en el sistema de salud y redujo drásticamente el número de consultas, así como también generó alteraciones en los esquemas terapéuticos habituales.

Se analizaron en forma completa 65 pacientes. La edad promedio fue de 52.7 años (rango de edad entre 22 y 83 años). Cincuenta y nueve pacientes tenían 40 años o más al momento del diagnóstico, mientras que 6 pacientes eran menores de 40 años. Respecto al status menopáusico el 58.46% (38 pacientes) de las pacientes eran postmenopáusicas al momento del diagnóstico.

En relación al subtipo histológico, 59 pacientes (90.76%) presentaron carcinomas invasores tipo NOS. Y seis presentaron otros subtipos (1 invasor con diferenciación apócrina, 1 ductolobulillar, 1 medular, 2 lobulillares infiltrantes y uno mucinoso invasor). El subtipo inmunohistoquímico predominante fue el Luminal B (44,7% en postmenopáusicas y 44% en premenopáusicas).

Analizando la distribución de pacientes de acuerdo a la inmunohistoquímica tumoral y la edad, en el grupo etario de pacientes de 40 años o menores no se encontró ningún tumor Luminal A. De estas 6 pacientes, 3 pertenecieron al subtipo Luminal B, 2 al subtipo triple negativo y 1 al Her 2 enriquecido. En las pacientes de 40 años o más, 59 en total, el subtipo predominante también fue el Luminal B (27 pacientes), seguido por aquellas lesiones triple negativo (11 pacientes), luego las pertenecientes al subtipo Luminal A (9 pacientes), Luminal Her 2 positivo (8 pacientes) y Her 2 enriquecido (4 pacientes).

### • Esquema de quimioterapia realizado

El esquema de quimioterapia mayormente utilizado se basó en las antracilinas, con o sin el agregado de taxanos. Una sola paciente, con diagnóstico de carcinoma subtipo Luminal A, realizó neoadyuvancia con letrozol durante 6 meses (hasta máxima respuesta) debido al tamaño tumoral y al status performance desfavorable.

Las pacientes que sobreexpresaron la proteína Her 2 fueron 14 (5 de ellas con subtipo Her enriquecido). De ellas, 10 pacientes fueron sometidas a tratamiento sistémico anti-Her de tipo doble bloqueo en su esquema neoadyuvante, mientras que las 4 restantes recibieron Trastuzumab como único tratamiento.

- Características del estudio por RMN:

En relación al tipo de realce en la **RMN pre-neoadyuvancia**, 53 pacientes (81.53%) presentaron un realce de tipo masa, mientras que en 5 pacientes (7.69%) se observaron realces de tipo no masa y en 7 (10.76%) ambos patrones de realce.

En 41 pacientes (63%) la lesión previa al inicio de la neoadyuvancia fue una lesión única. El resto de las pacientes presentaban lesiones multifocales o multicéntricas.

Con respecto a la RMN post-neoadyuvancia, 10 pacientes presentaron respuesta imagenológica completa (RIC). De quienes no tuvieron esta respuesta, el 59.92% presentó un realce de tipo masa en la RMN pn.

De las 10 pacientes que presentaron RIC, el 80% presentaba realce de tipo masa en la resonancia pre-neoadyuvancia (8 pacientes). De aquellas con RIC, 7 pacientes (70%) presentaron también una respuesta patológica completa (**RPC**). Los subtipos tumorales dominantes en el grupo de pacientes con RPC fueron el Luminal B (3 pacientes – 42.85%), aquellos con sobreexpresión de Her 2 (2 Her enriquecido – 28.57% y 1 paciente Luminal Her positivo – 14.2%) y una paciente presentó inmunofenotipo triple negativo (14.2%).

Aunque sólo 7 pacientes presentaron ambas respuestas (imagenológica y patológica completa) (VN), el grupo de pacientes con respuesta patológica completa fue mayor (registrándose en 20 pacientes). Paradójicamente, en este grupo, 13 pacientes (65%) presentaban lesión residual en la resonancia post-neoadyuvancia (RMN pn) (**FP de la RMN**).

La mayoría de las pacientes con FP en la RMN pn expresaban realces de tipo no masa (10 pacientes). En este grupo de pacientes, sólo dos presentaron como único hallazgo residual la presencia de CDIS en la AP de la cirugía (**RPC**) (Tabla 1).

Dentro del grupo de pacientes con **RPC** (20 pacientes), diez pacientes presentaron un realce de tipo masa en la RMN pn, dos pacientes realces de tipo no masa y una paciente presentó ambos realces. Las restantes **7 pacientes presentaron RIC y RPC correlacionable**.

Con respecto a los FP de la RMN, diez pacientes presentaban una única lesión en la RMN pn, mientras que tres pacientes presentaban lesiones con patrón multifocal.

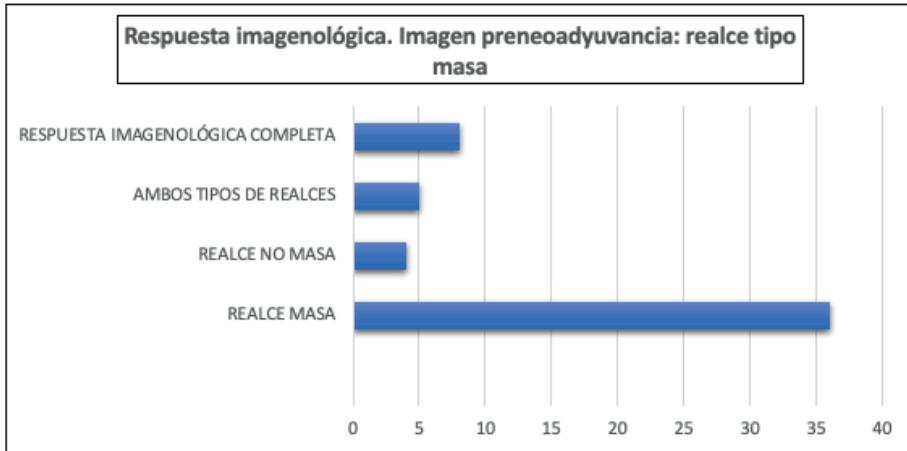
Se pudo establecer la correlación entre la imagen de resonancia realizada antes del inicio de la neoadyuvancia y la respectiva imagen post-neoadyuvancia, así como también, con la anatomía patológica

final respectiva. Como se puede observar, la mayoría de las lesiones (81%) corresponden a realces de tipo masa inicialmente, que luego, en su mayor parte, se mantuvieron como tales. También hubo una proporción similar de RIC y de RPC en cada uno de los tres grupos, según fueran realces de tipo masa, realces de tipo no masa o realces de tipo mixto (18, 20 y 14 %, respectivamente) (Tabla 1 y gráficos 1, 2 y 3).

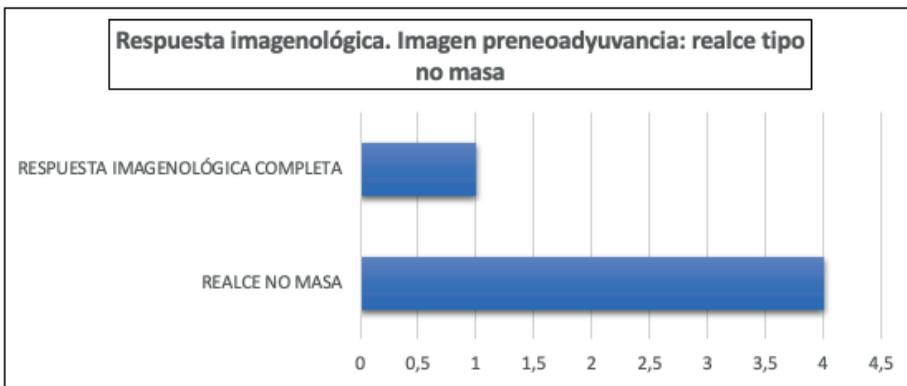
Tabla 1. Correlación de imágenes pre y post-neoadyuvancia con resultado de anatomía patológica final.

RMN PRENEOADYUVANCIA	RMN POSTNEOADYUVANCIA	ANATOMÍA PATOLÓGICA FINAL
REALCE MASA = 53	REALCE MASA = 36	RPC = 10 (sin IS asociado) T residual = 26 (7 de ellos con IS asociado)
	REALCE NO MASA = 4	T residual = 4 (2 de ellos con IS asociado y 2 sin IS asociado)
	AMBOS TIPOS DE REALCES = 5	<b>RPC = 1 (con IS asociado)</b> T residual = 4 (con IS asociado)
	<b>RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 8</b>	RPC = 6 (sin IS asociado) T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
REALCE NO MASA = 5	REALCE NO MASA = 4	RPC = 1 (sin IS asociado) T residual = 3 (1 con IS asociado y 2 sin IS asociado)
	<b>RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 1</b>	T residual = 1 (con IS asociado)
AMBOS TIPOS DE REALCES = 7	AMBOS TIPOS DE REALCES = 2	T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
	REALCE MASA = 1	T residual = 1 (con IS asociado)
	REALCE NO MASA = 3	<b>RPC = 1 (con IS asociado)</b> T residual = 2 (1 con IS asociado y 1 sin IS asociado)
	<b>RESPUESTA IMAGENOLÓGICA COMPLETA = 1</b>	RPC = 1 (sin IS asociado)

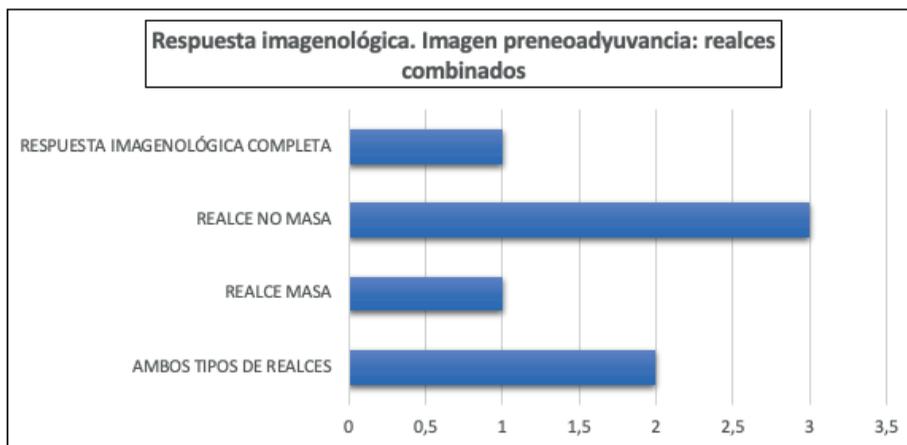
**Gráfico 1.** Respuesta imagenológica postneoadyuvancia del realce tipo masa preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imagenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos



**Gráfico 2.** Respuesta imagenológica postneoadyuvancia del realce tipo no masa preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imagenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos



**Gráfico 3.** Respuesta imagenológica postneoadyuvancia de la combinación de ambos tipos de realce preneoadyuvancia. Eje de ordenadas: respuesta imagenológica postneoadyuvancia. Eje de las abscisas: valores absolutos



**Tabla 2.** Características operativas de la RMN en neoadyuvancia

	ENFERMEDAD RESIDUAL	RPC	
RMN CON LESIÓN RESIDUAL	42	13	13
RMN SIN LESIÓN RESIDUAL	3	7	7
	SENSIBILIDAD = 0.93	ESPECIFICIDAD = 0.35	ESPECIFICIDAD = 0.35

*Correlación entre resultado de RMN postneoadyuvancia y resultado de AP final. Características intrínsecas de la detección de RMN (Sensibilidad – Especificidad) y la aplicabilidad a la población estudiada (VPN – VPP). Tasa de FN (1 – S). Tasa de FP (1 – E).*

Los valores de cribaje de la RMN post-neoadyuvancia fueron (Tabla 2):

- \* Sensibilidad (**S**): 93%
- \* **VPP**: 76%
- \* Especificidad (**E**): 35%
- \* **VPN**: 70%
- \* La tasa de falsos positivos de respuesta (**FP**) fue de 65%
- \* La tasa de falsos negativos de respuesta (**FN**) fue de 7%

**Tabla 3.** Respuesta imagenológica según cada subtipo tumoral por IHQ.

IHQ TUMORAL PRENEOADYUVANCIA	N	TUMOR RESIDUAL POR RMN	%
LUMINAL A	9	8	88
LUMINAL B	29	22	75.8
TRIPLE NEGATIVO	13	12	92.3
HER ENRIQUECIDO	5	5	100
LUMINAL HER	9	8	88
TOTAL	65	55	

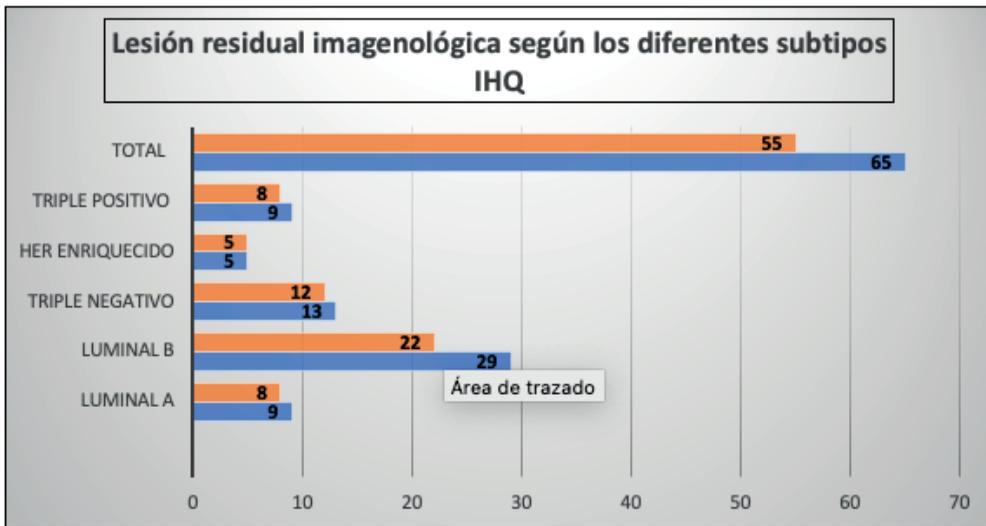
*Tumor residual por RMN postneoadyuvancia en relación al subtipo IHQ preneoadyuvancia.*

Se correlacionaron los datos sobre el subtipo inmunohistoquímico pre-neoadyuvancia con la respuesta imagenológica por RMN pn (Tabla 3 – Gráfico 4).

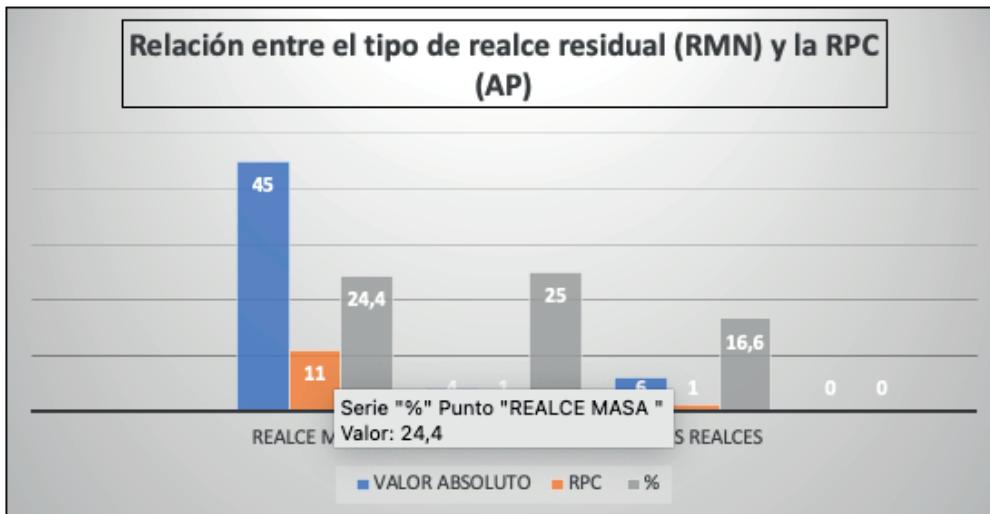
A pesar de que no fue motivo de nuestro análisis el tipo de cirugía realizada en función de la respuesta obtenida a la neoadyuvancia, se detallan a continuación los distintos procedimientos:

- 8 pacientes (12.3%) presentaron de inicio lesiones multicéntricas, condicionando a priori la realización de mastectomía. De ellas, 2 pacientes fueron convertidas a cirugía conservadora (simultánea en dos sitios distantes) luego de la neoadyuvancia debido a la excelente respuesta clínica e imagenológica obtenida. Las restantes fueron sometidas a mastectomía (4 con conservación de areola y pezón y reconstrucción inmediata con implantes y 2 pacientes con procedi-

**Gráfico 4.** Tumor residual imagenológico (RMN) según cada subtipo IHQ (valores absolutos). Eje de ordenadas: Subtipos IHQ. Eje de abscisas: valores absolutos. Fila azul: total de cada subtipo IHQ. Fila naranja: total de tumores residuales en cada uno de los subtipos IHQ



**Gráfico 4 (II).** Respuesta imagenológica (RMN) según cada subtipo IHQ (porcentaje). Eje de ordenadas: porcentaje. Eje de abscisas: subtipo IHQ. Columna azul: respuesta imagenológica completa



miento de Madden por compromiso extenso que involucraba el complejo areola pezón).

- 41 pacientes (63.07%) presentaron de inicio lesiones únicas. De éstas, 22 pacientes (53.65%) recibieron como tratamiento quirúrgico final mastectomías (ya sea con conservación de piel = 7 pacientes (31.81%) o con conservación de areola y pezón = 3 (13.63%) o procedimiento de Madden = 12 pacientes (54.54%). El motivo de dicha conducta radical se debió en 7 casos a realces no masa en la RMN de

fin de tratamiento con dificultad en lo relativo a la seguridad oncológica de conservación; en otras 7 pacientes a una inadecuada relación entre el tamaño tumoral final y el volumen mamario; en 6 pacientes a solicitud por parte de las mismas de procedimiento radical y en 2 pacientes a progresión del cuadro inicial durante el tratamiento neoadyuvante.

- 16 pacientes (24.61%) presentaron inicialmente lesiones multifocales, pudiendo finalmente realizarse cirugía conservadora en 10 de ellas (62.5%), mientras que en 6 pacientes (37.5%) se debió realizar procedimiento de mastectomía (con conservación de piel en 1 caso y operación de Madden en 5 casos) debido a solicitud por parte de las pacientes (en 3 casos), BRCA mutado en 2 casos e insuficiente respuesta al tratamiento sistémico en 1 caso.

Finalmente, la cantidad de procedimientos convertidos a cirugía conservadora (mastectomía como conducta inicial) fue del 10.76% (7 pacientes).

## DISCUSIÓN

La terapéutica neoadyuvante es una herramienta que permite el monitoreo de la respuesta (in situ e in vivo) del cáncer de mama durante el tratamiento (con la consecuente traslación de la magnitud del resultado obtenido al pronóstico a mediano y largo plazo de la enfermedad tratada).<sup>2</sup> Además, permite la correcta planificación del tratamiento quirúrgico, no sólo desde la táctica quirúrgica en sí (cirugía conservadora o no) en función del tipo de respuesta (concéntrica o fragmentada), sino también desde la importancia de lograr márgenes suficientes para evitar segundas cirugías.

Quedó demostrado en los trabajos pivotaes de neoadyuvancia que la aplicación de la terapia sistémica primaria en el cáncer de mama temprano no modifica el índice de recurrencias locales, ni el intervalo libre de enfermedad (DFS) ni la supervivencia global (SVG) comparativamente con el tratamiento adyuvante.<sup>1,5,6</sup>

En los últimos años ha tomado trascendencia el rol del tratamiento neoadyuvante como elemento de selección de pacientes, que por presentar factores pronósticos de alto riesgo, son candidatas a una adyuvancia de consolidación posterior al tratamiento sistémico pri-

mario y cirugía, como bien lo demostraron los trabajos de Miguel Martín, de Gunter von Minckwitz y de Priva Rastogi.<sup>3,7,8</sup>

### **Importancia de la respuesta patológica completa (RPC)**

La respuesta patológica completa es considerada subrogante de la SVLE y de SVG, especialmente en aquellas pacientes con determinados subtipos tumorales como lo son el TN y Her 2 positivo.<sup>7</sup> Cada uno de los diferentes subtipos de cáncer de mama, de acuerdo a sus características genóticas y replicativas, así como de la reacción inflamatoria e inmunológica que desencadena, presenta una quimiosensibilidad específica.<sup>19</sup> Cada subtipo posee un determinado patrón imagenológico de respuesta con el que se corresponde. La reducción del tamaño tumoral es más marcada en aquellos tumores que presentan mayores tasas de replicación y mayor componente inmunológico asociado, que paradójicamente son los que presentan peor pronóstico a corto y a mediano plazo como los subtipos TN y Her 2 positivos. Aunque, cabe aclarar, que a partir de la introducción de las terapias target en este último grupo, su evolución y pronóstico han cambiado radicalmente.<sup>9,20,21</sup>

El nivel de respuesta a la neoadyuvancia es cuantificado por distintos métodos y se pueden utilizar diferentes criterios. Involucra el examen físico, las imágenes (mamografía, ecografía y RMN) y también la evaluación anatómo-patológica de la pieza quirúrgica.<sup>12-15</sup>

Un conocido estudio prospectivo determinó que la precisión para determinar el nivel de enfermedad residual era del 19%, 26%, 35% y 71% para el examen físico, la mamografía, la ecografía y la RM, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de ésta última. No pudieron demostrar una relación lineal o proporcional entre la enfermedad residual en el espécimen quirúrgico y las imágenes de la RMN pn.<sup>22</sup> De acuerdo a otras publicaciones<sup>23</sup> la valoración clínica de la enfermedad residual a menudo es imprecisa ya que en el 45% de las respuestas clínicas completas hay tumor macroscópico en la anatomía patológica y que en el 60% de las respuestas clínicas parciales no hay tumor residual en la evaluación histológica. Algo similar se ve reflejado en el trabajo de Feldman y Hortobagyi<sup>24</sup>, (aunque probablemente, por su fecha de realización, los métodos diagnósticos por ellos analizados carecían de la sensibilidad y especificidad de las que se dispone en la actualidad). En nuestro trabajo la tasa de FN y de FP son del 7% y 65%, respectivamente.

Dentro de los métodos imagenológicos disponibles la Resonancia Magnética Nuclear es aquel que presenta mayor sensibilidad ya que identifica el patrón morfológico tumoral, su extensión anatómica (local y regional) y brinda un enfoque biológico y funcional del proceso pudiendo establecer una muy buena correlación entre la respuesta obtenida a la neoadyuvancia con el estudio anatomopatológico final.<sup>25,26</sup>

Si a través de un análisis profundo se pudiera establecer un nivel de confianza suficiente, se podría adecuar el tratamiento quirúrgico a la imagen post-neoadyuvancia seleccionando a aquellas pacientes que con seguridad podrían beneficiarse con un procedimiento de cirugía de mayor conservación.<sup>9,27</sup> En el meta-análisis de Mieog<sup>28</sup> se describen tasas de conservación globales del 65%, con un 25% de conversión a cirugía conservadora. En el del EBCTCG también se vieron cifras de conservación post-neoadyuvancia similares (65% en el grupo de neoadyuvancia versus 49% en el de adyuvancia), aunque cabe destacar que de su análisis se desprende que la tasa de fallas locales (recurrencias) es mayor en el grupo de conservación (aun comparativamente con los procedimientos de mastectomía no seguidos de radioterapia adyuvante).<sup>29</sup> Si bien este punto no fue motivo de nuestro análisis, la tasa de conversión de mastectomía a cirugía conservadora fue del 10.76% (7 pacientes). Pero debe tenerse en cuenta el reducido tamaño muestral de nuestra serie.

#### **Interpretación de la RPC luego del tratamiento neoadyuvante:**

Algunos grupos de trabajo la definen como la ausencia de enfermedad tanto en la mama como en la axila, mientras que otros tienen en cuenta solamente el comportamiento de la enfermedad a nivel glandular. Asimismo, hay disparidad en cuanto a la inclusión del carcinoma ductal in situ (CDIS) dentro de la concepción de RPC, lo cual puede influenciar las tasas de FP y FN de la RMN pn.<sup>30</sup> La definición mayoritariamente aceptada y la tenida en cuenta en el presente trabajo, define la RPC como la ausencia de carcinoma invasor tanto en la mama como en la axila (ypT0), pudiendo existir componente ductal in situ residual (ypTis). De hecho, no se demostró diferencia en supervivencia global y libre de enfermedad entre pacientes con ypT0 ypN0 y ypTis ypN0.<sup>31-33</sup>

#### **Correlación entre la imagen de RMN y el resultado de Anatomía Patológica. Factores limitantes.**

La mayoría de los autores consultados encuentran una excelente correlación entre el análisis histológico de la pieza quirúrgica y la

imagen de RMN pn en lo que respecta a la evaluación del tamaño tumoral. Reportan cifras superiores a los métodos imagenológicos habituales, con coeficientes de correlación que van entre el 0.75 y el 0.89.<sup>37-39</sup>

Existen factores que pueden interferir en esta correspondencia. Aunque la resonancia ha demostrado tener una alta sensibilidad para evaluar la extensión tumoral residual al tratamiento sistémico primario, puede sobre o subestimar el tamaño lesional de fin de tratamiento.<sup>34-36</sup> Uno de ellos es la **presencia de CDIS** asociado al componente invasor en la imagen de RMN pn. Este componente por lo general determina la presencia de realce de tipo no masa (NME) y generalmente segmentario, que puede llevar a la realización, muchas veces innecesaria, de una cirugía en más con el fin de obtener márgenes libres de enfermedad.<sup>31,32,35,40,41</sup> Es por ello, como se detalla más adelante, que la evaluación del ADC (coeficiente de difusión aparente) es muy importante. También es cierto que a partir de la publicación de Mazouni y colaboradores se estableció que la SVG y SVLE no se modifican en las pacientes con CDIS residual en el contexto de un carcinoma invasor de inicio. Por lo tanto, este tipo de hallazgos, cotejados con el resultado no invasor en la pieza final, son interpretados como FP de enfermedad residual en la RMN pn.<sup>33</sup> En el presente trabajo, 11 pacientes presentaron respuesta imagenológica parcial por RMN, con el hallazgo en la pieza quirúrgica final de CDIS residual. De ellas, 2 solamente presentaron el componente in situ como único hallazgo residual (considerándose RPC).

También se describen como factores intervinientes en las tasas de FP de enfermedad residual en la RMN pn la **presencia de lesiones proliferativas de alto riesgo** como como por ejemplo las lesiones lobulillares in situ.

Las **características imagenológicas** del tumor también pueden generar discordancia radio-patológica postneoadyuvancia. Las lesiones tipo no masa (NME) son más difíciles de evaluar que aquellas lesiones tipo masa (ME) en la RMN pn, pudiendo ser sobrestimado su tamaño en este último estudio. Los tiempos de realce precoz y tardío se relacionan generalmente con restos tumorales macroscópicos. Los realces de tipo NME, la fragmentación de la lesión o los realces tardíos puntiformes se pueden correlacionar con restos tumorales infiltrantes macroscópicos, menores a 3 mm o también microscópicos de CDIS, respectivamente. La ausencia total de realce tardío se suele correlacionar con RPC. Al respecto, el realce tardío en RMN pn

es un fenómeno que se observa en una alta proporción de pacientes no respondedoras. Pero también hay que recordar los cambios vasculares tumorales que pueden también generar esta demora en el realce sin significar enfermedad residual. Por eso es conveniente medir el ADC que permite reducir la tasa de FN. Su mayor valor se correlaciona con RPC. En el trabajo de Santamaría el punto de corte para ADC se fijó en 1.7, aunque según otros autores este valor ronda el valor de 1.3.<sup>42</sup>

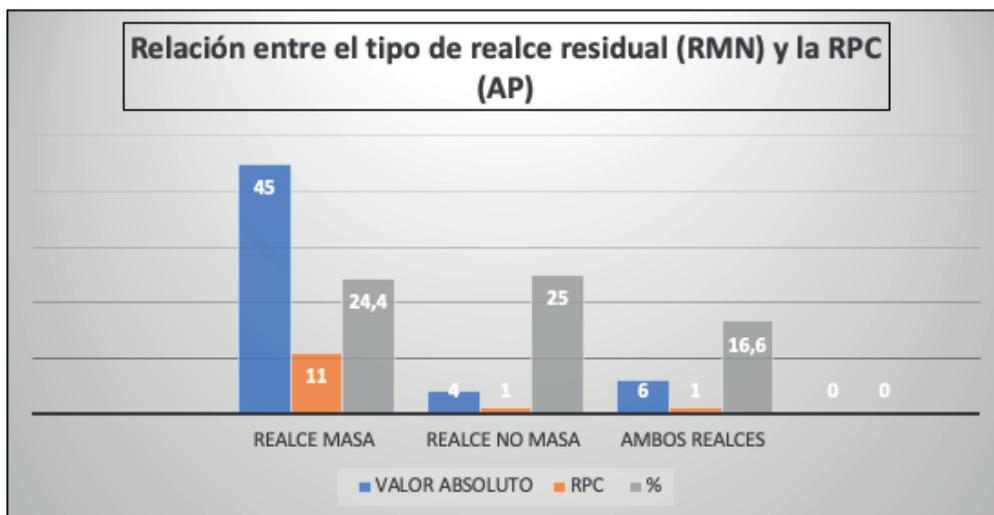
En varias publicaciones se reporta una menor correlación entre la imagen de resonancia y el estudio de anatomía patológica en aquellas lesiones no focales comparado con las focales. Esto podría deberse a la dificultad del estudio para distinguir entre tumor y tejido mamario normal.<sup>41</sup> En el trabajo de Negrão y colaboradores se realizó un exhaustivo análisis de diferentes variables (edad, número de lesiones descritas, tamaño lesional, adenopatías, grado histológico, grado nuclear, receptores hormonales, subtipo molecular), llegando a la conclusión de que la presencia de NME en la RMN inicial es el único factor de discordancia con el que se estableció una relación estadísticamente significativa. Ellos sostienen que cuando se presentan lesiones de tipo masa pretratamiento hay una concordancia de casi el 90% entre la imagen final y respuesta patológica obtenida. De todas maneras, en su estudio, no se evaluaron específicamente los diferentes patrones de reducción tumoral.<sup>43</sup>

En nuestra serie de las 10 pacientes que presentaron respuesta clínica e imagenológica completa, 8 presentaban realces de tipo masa en la resonancia pre-neoadyuvancia y una única lesión, una tenía tanto realce masa como no masa y otra realce no masa. La concordancia con RPC fue del 70% (7 de estas 10 pacientes presentaron RPC).

Al respecto, el trabajo de Mysler<sup>44</sup> en su análisis crítico realizado a otras publicaciones, establecen que la tasa de subestimación de respuesta de la RMN pn estuvo entre el 20% y el 34.8%, siendo mayor en las lesiones de tipo no masa y en las respuestas tumorales con patrón fragmentado. En nuestra casuística la subestimación (tasa de FP) representó el 65% (de las 55 pacientes con lesión residual en RMN pn, 13 presentaron RPC) (Gráfico 5).

Coincidentemente con lo dicho por Kuhl y su grupo de trabajo<sup>45</sup> tuvimos una sobreestimación de la respuesta (tasa de FN) del 7%. De las 10 respuestas clínicas completas, 3 tuvieron lesión invasora residual (30%).

Gráfico 5. Relación entre el tipo de realce residual (RMN) y la RPC (anatomía patológica final). Eje abscisas: valores absolutos. Eje ordenadas: tipo de realce residual. Columna gris: porcentaje de subestimación de respuesta (FP) de la RMN pn en cada tipo de realce.



Otro de los elementos que pueden afectar la correlación con el hallazgo anatomo-patológico final es el **tamaño lesional**. Respecto a este punto se describe la presencia de FN de hasta el 40% en casos de focos de carcinoma infiltrante menores de 5 mm.<sup>41,46</sup>

La asociación de la lesión con otros elementos como **microcalcificaciones residuales** puede subestimar el nivel de respuesta tumoral a la terapia sistémica primaria de la RMN respecto a la anatomía patológica final. En ciertos trabajos analizados se pudo determinar la presencia de microcalcificaciones residuales en la mamografía como un factor independiente de FN.<sup>47</sup> De acuerdo a publicaciones internacionales entre el 24% y el 45% de los casos de microcalcificaciones residuales postneoadyuvancia no se correlacionan con hallazgos de malignidad por AP (esto se reportó con mayor frecuencia en tumores con RH positivos).<sup>48,49</sup> De todas formas, debido a la eventual implicancia en el pronóstico a largo plazo si el hallazgo fuera enfermedad residual, a la dificultad para el seguimiento y a la eventual necesidad de estudio futuro de este tipo de lesiones, la resección de las mismas es la práctica standard actual. También pueden generar este fenómeno los patrones de **multifocalidad y multicentricidad** en la presentación inicial de la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente, las técnicas de **difusión (DW RM)** son de suma utilidad para disminuir la tasa de FN de fin de tratamiento, así como también para predecir respuesta. Un análisis previo<sup>50</sup> evidenció que tiene casi tanta exactitud como con la RMN con

contraste para el seguimiento de la respuesta a la neoadyuvancia. El trabajo multicéntrico prospectivo reciente de Hylton, el ACRIN 6657 / I-SPY TRIAL resaltó que la evaluación del ADC es un fuerte predictor de respuesta completa a la QN utilizando medición de volumen, especialmente cuando se evalúa en la respuesta temprana.<sup>51,41</sup> Asimismo, en el estudio ACRIN 6698 / I - SPY 2 TRIAL se obtuvo el mismo resultado, concluyéndose que luego de 12 semanas de tratamiento, los cambios en el ADC en el tumor predicen de manera satisfactoria la RPC a la neoadyuvancia.<sup>52</sup>

Otro elemento que puede generar discordancia es el **tipo de respuesta tumoral a la neoadyuvancia**. Existen dos tipos diferentes de respuesta imagenológica tumoral en resonancia: una reducción concéntrica y homogénea, que suele ser más frecuente en los tumores de crecimiento rápido y expansivo (suelen ser frecuentemente elegibles para tratamiento conservador) y otro tipo de reducción, dendrítica, fragmentada y heterogénea, que es más frecuente en tumores de crecimiento infiltrante, espiculados, que se asocian muchas veces a márgenes positivos luego de una tumorectomía debido a su crecimiento ramificado.<sup>53</sup> Asimismo, existen diferentes patrones morfológicos imagenológicos según subtipo tumoral. Usualmente el cáncer de mama triple negativo y, en menor medida, el subtipo Her 2, se presentan como una sola masa antes de la neoadyuvancia. Suelen presentar respuestas concéntricas, por lo que la predicción del tamaño final es más precisa. Por otro lado, las lesiones con RH positivos suelen presentarse como NME previo al tratamiento, y habitualmente, cuando presentan respuesta al tratamiento, suelen ser respuestas de tipo fragmentado o disperso, con una predicción de tamaño final mucho más imprecisa.<sup>43,54-56</sup>

En el presente trabajo, y probablemente porque fueron evaluadas fundamentalmente pacientes que requirieron quimioterapia neoadyuvante, los dos subtipos moleculares predominantes fueron el Luminal B y el TN. La presentación predominante de todos los subtipos fue la de realce de tipo masa (que se mantuvo como mayoritaria como presentación imagenológica postneoadyuvancia en el 81.5% de los casos) (Cuadro 6). A diferencia de lo enunciado en la bibliografía consultada, el tipo de respuesta predominante a la terapéutica sistémica en el subtipo Luminal A fue la reducción de tipo concéntrica, prevaleciendo la presentación de lesión tipo masa de fin de quimioterapia. Tal vez, este hallazgo esté relacionado con el bajo número de pacientes pertenecientes a este subgrupo, lo que diluye el resultado numérico (sesgo de selección de pacientes para neoadyuvancia inicial).

**Tabla 6.** Persistencia de lesión única residual (RMN) según cada subtipo IHQ.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	LESIÓN ÚNICA EN RMN PRENEO % (N)	LESIÓN ÚNICA EN RMN POSTNEO % (N)
TN	53,8 (7)	53,8 (7)
HER ENRIQUECIDO	80 (4)	60 (3)
LUMINAL A	66,6 (6)	66,6 (6)
LUMINAL B	55,17 (16)	62,06 (18)
LUMINAL HER	88,8 (8)	87,5 (7)

*Persistencia de lesión única en RMN postneoadyuvancia según cada subtipo IHQ (porcentajes y valores absolutos).*

Los avances tecnológicos en lo que respecta a los equipos, sistemas operativos y sistemas de procesamiento de imágenes permiten tener un nivel de certeza que ronda el 80% para establecer una correlación entre la imagen de resonancia con el subtipo molecular.<sup>57</sup> A través del estudio de las diferentes modalidades de imágenes aplicadas a los distintos tipos de lesiones proliferativas mamarias, se han podido determinar ciertos patrones morfológicos y cinéticos más frecuentes y hasta característicos de cada subtipo molecular tumoral. La relación entre ambas variables es mucho más patente para inmunofenotipos como Her 2 positivos y TN. Particularmente con la RMN, su sensibilidad y especificidad para valorar la respuesta se ven detergidas frente a los subtipos luminales (sobre todo el A).<sup>58-63</sup> De todas maneras, y contraponiendo nuestros resultados, ninguna de las pacientes con lesiones del subgrupo Luminal A sometidas a QTn presentó RIC ni tampoco RPC. Apoyando este hallazgo, un análisis de los factores que influyen la precisión de la RMN pn para determinar respuesta al tratamiento QTn, demostró que la mayor discrepancia en la valoración de la respuesta, se observó en aquellas pacientes con cánceres de mama con RH positivos, tumores de bajo grado nuclear y en carcinomas con presentación de realce NME en la RMN.<sup>37</sup> La capacidad de la resonancia para predecir el tamaño tumoral residual fue mayor en pacientes con tumores cuyo índice de proliferación (mensurado por Ki 67) era elevado.<sup>16,34,36,37,41,61</sup> En un trabajo reciente del grupo del MDACC acerca de la extensión lesional y lo importante de su cuantificación precisa para la planificación del tratamiento quirúrgico, se evaluó la exactitud de la RMN puntualmente en los casos de cánceres de mama subtipo Her 2 enriquecidos en estadios tempranos y que fueron directamente a cirugía. Se confrontaron los tres métodos por imagen disponibles. Se determinó que el método con mayor poder predictivo es la ecografía ( $p=0.000072$  vs mamografía, y  $p=0.000042$  vs la RMN). También se determinó que la RMN sobrestimó el tamaño tumoral en hasta un 40% de las pacientes, lo cual es sumamente importante a la hora de evaluar el resultado estético final postquirúrgico que impacta en la calidad de vida de las pacientes tratadas. Finalmente concluyen que, si bien la RMN es considerada el método más sensible para detectar lesiones ocultas, multifocales y multicéntricas, así

como contralaterales, su potencia no se traduce necesariamente en la precisa cuantificación del tamaño tumoral. Resaltan lo que fueron los resultados de trabajos como el COMICE trial (Comparative Effectiveness of MRI in breast cáncer) donde se demostró que se varió la táctica quirúrgica a mastectomía en hasta un 8% de las pacientes. Pero dentro de este grupo, cerca del 2% de las mastectomías fueron indicadas en base a los resultados de la RMN (y por el estudio anatómo-patológico la extensión de la resección en relación al tamaño tumoral fue excesiva).<sup>64,65</sup>

El tipo histológico también puede influir en, no sólo la morfología y comportamiento cinético en los estudios por imágenes, sino también en el tipo de respuesta y su valoración respecto al estudio anatómo-patológico final. Los tipos histológicos lobulillares y algunos de estirpe no usual, como los mucinosos, por ejemplo, pueden generar discordancia entre la imagen de fin de neoadyuvancia y la respuesta anatomopatológica.<sup>65</sup>

Otro de los factores que puede producir una alteración en la predicción del tamaño tumoral final es el efecto de la quimioterapia recibida. La quimioterapia puede inducir a través de sus efectos sobre el tejido tumoral y su vasculatura, cambios en la cinética del contraste, determinando una disminución en la intensidad del realce, un retardo en el pico máximo del realce o, eventualmente, un aplanamiento de la curva de captación del contraste. De allí, como se mencionó más arriba, la importancia de evaluar los tiempos tardíos de realce.<sup>66</sup> Al respecto, algunos autores<sup>67</sup> postulan que este fenómeno puede ser un efecto antiangiogénico directo del agente de quimioterapia. Además, habría un fenómeno indirecto relacionado con la muerte de las células tumorales, la generación de reacción inflamatoria local y de sectores de fibrosis residual que alteran la circulación del agente de contraste en el área afectada. Se produce asimismo (causa y consecuencia) una disminución local en la concentración de interleukinas proangiogénicas y de factores de crecimiento endotelial, limitando la llegada de la sustancia de contraste de la RMN. Todo lo expuesto determina que la imagen del estudio por RMN de final de tratamiento se interprete como FN de enfermedad residual (falsa imagen de no captación del contraste, asumiendo que no existe tejido tumoral remanente).<sup>53,55,61-63</sup> Al respecto, se han reportado resultados discordantes en lo relacionado con el uso de terapia específica para los tumores Her 2 positivos; su serie mostró una disminución de la sensibilidad para la detección de respuesta en este grupo de pacientes.<sup>60</sup>

Algunos grupos de trabajo<sup>68</sup> reportaron una mayor tasa de falsos negativos de la RMN pn, del 33%, que atribuyeron a la dramática reducción o falta de realce luego del tratamiento.

También se ha de tener en cuenta que, como ya fuera señalado, existe una mayor discordancia en pacientes que han recibido regímenes de quimioterapia que incluyeron taxanos. Esto podría deberse a un aumento en la permeabilidad capilar inducido por los taxanos que permite la “fuga” de proteínas con aparente captación de gadolinio en un área tumoral mayor a la real, conduciendo a una subestimación de respuesta.<sup>69</sup>

Evaluando otros estudios que incluyen un importante meta análisis<sup>70</sup>, la RMN pn presentó cifras de especificidad de alrededor del 91% y de sensibilidad de alrededor del 68% para predecir RPC. Coinciden con otros autores en el impacto del uso de los taxanos como neoadyuvancia. La diferencia de sus hallazgos con los nuestros podría deberse al objetivo propuesto para análisis: características operativas de la aplicación de DWI (imágenes de resonancia magnética con difusión) y su relación inversa con el ADC.

En base a nuestros hallazgos, la especificidad fue del 37% y la sensibilidad del 93% (Tabla 2). Debido a que una de las propiedades de una prueba diagnóstica es la seguridad, y a que ésta se establece a partir del VPP y VPN (o sea, la probabilidad de que un resultado positivo o negativo de RMN determine que el paciente presente o no enfermedad residual patológica), fueron evaluados dichos parámetros, obteniéndose valores de 76% y 70%, respectivamente. Hay que tener en cuenta que estos dos elementos están sujetos a la prevalencia de la persistencia de enfermedad en la población luego del tratamiento quimioterápico, la cual se encuentra influida por múltiples variables, entre otras, el número de pacientes incluidas en el análisis, la proporción de cada tipo histológico y subtipo molecular en el presente estudio. Estos dos factores pueden haber determinado que los valores por nosotros obtenidos sean tan cercanos entre sí.

De acuerdo a lo evaluado por algunos autores<sup>43</sup>, la RMN pn presenta un 80% de sensibilidad para identificar respuesta patológica completa. Y, como se mencionó anteriormente, al igual que en la evaluación de nuestros datos, el subtipo molecular que demostró mayor correlación de respuesta fue el Her 2 positivo y la presencia de realce NME en la RMN inicial fue el único factor estadísticamente significativo asociado con discordancia entre las respuestas radiológica y patológica. Asimismo, la mayoría de los trabajos analizados (al igual que

el nuestro) obtienen cifras de VPN cercanas al 70%. Aun teniendo en cuenta la evolución de las técnicas por imágenes (con el aumento en sensibilidad y especificidad) no es suficiente para obviar con seguridad un tratamiento quirúrgico final. Probablemente, debido a la intervención de otras múltiples variables sobre el resultado final evaluado por el estudio anatómico-patológico que han sido descriptas.<sup>57</sup>

Queda por evaluar qué rol dentro de esta temática pueden desempeñar tecnologías innovadoras como la Inteligencia Artificial (I.A.). En los últimos años ésta ha sido incorporada como herramienta para el diagnóstico y detección de las distintas lesiones mamarias, entre otras áreas. Actualmente, se están llevando a cabo estudios para determinar el riesgo de enfermedad residual a través de algoritmos (intelligent VAB: intelligent vacuum – assisted biopsy). Éstos involucran el procesamiento de variables múltiples tanto del paciente como de las imágenes y del tumor, así como también de la evaluación de la PBAG post-neoadyuvancia y calculan el riesgo de enfermedad residual para evitar una cirugía posterior. Esta sistematización en el estudio promete una tasa de FN del 0% para excluir carcinoma residual, pero aún falta la evidencia prospectiva confirmatoria correspondiente.<sup>10,11</sup>

El presente análisis fue realizado en situación de pandemia, con la consecuente limitación en el número de pacientes incluidas. Pero ha constituido el punto de partida para una evaluación prospectiva, actualmente en curso, de otros casos para determinar no sólo la correlación entre la imagen de RMN pn y AP final, sino también la evolución a mediano y largo plazo de las pacientes con uno u otro tipo de respuesta.

## CONCLUSIÓN

La RMN constituye el método que mejor correlación presenta con la enfermedad residual tumoral luego del tratamiento sistémico neoadyuvante con una sensibilidad del 93%. Pero aun con los distintos avances y mejoras tecnológicas en su realización e interpretación, su VPN continúa sin poder superar el valor de referencia que permitiría con seguridad reseca un área glandular limitada o, inclusive, hasta no realizar tratamiento quirúrgico alguno de acuerdo a la respuesta obtenida. Esto se debe a que existen distintos factores que pueden influir en la sobre o subestimación imagenológica de este resultado como el tipo histológico inicial, el subtipo molecular y los tratamien-

tos dirigidos disponibles, la morfología y el tipo de realce inicial de la lesión, así como su patrón de respuesta de reducción o focos residuales muy pequeños. También intervienen los cambios vasculares o inflamatorios determinados por la quimioterapia recibida, así como la presencia de lesiones asociadas al tumor original como las proliferativas (sobre todo de alto grado), la presencia de microcalcificaciones o de fibrosis residual post-neoadyuvancia.

Por lo tanto, la resección quirúrgica postneoadyuvancia continúa siendo el standard de cuidado. Para ello se toma en consideración la estadificación clínica e imagenológica de final de tratamiento como un todo para determinar la extensión de la resección. Además, es fundamental la evaluación caso a caso en comités multidisciplinares para determinar la mejor estrategia de tratamiento para cada paciente en particular.

## AGRADECIMIENTO

Agradecimiento especial al Dr. Tripoloni Daniel E., profesor titular de Metodología de la Investigación en la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, por la realización del análisis estadístico del presente trabajo.

## REFERENCIAS

- Rastogi P, Anderson S. J., Bear H. D., Geyer C. E., Kahlenberg M. S., Robidoux A., Margolese R. G., Hoehn J. L., Vogel V. G., Dakhil S. R., Tamkus D., King K.M., Pajon E.R., Wright M. J., Robert J., Paik S., Mamounas E. P., Wolmark N. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Protocols B -18 and B -27. *Journal of Clinical Oncology*; 26 (5): 778–785. ◀◀
- Van der Hage J.A., Van der Velde C.J., Julien J.P. y colaboradores. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 4224 – 4237. ◀◀
- Martin M., Holmes F., Ejlertsen B. y colaboradores. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017. Volume 18, ISSUE 12, P1688-1700. ◀◀
- Schwartz G.F., Veronesi U., Clough K.B., Dixon J.M. y colaboradores. Consensus Conference on Breast Conservation. *Journal of the American College of Surgeons* 2006. 203 (2): 198 – 207. ◀
- Ikeda T., Jinno H., Matsui A., Masamura S., Kitajima M.. The role of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2002; 9 (1): 8 – 14. ◀◀
- Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P. y colaboradores. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Oncology* 2006. 24 (12): 1940 – 1949. ◀◀
- Von Minckwitz G., Mamounas E., Untch M., Wolmark N., Rastogi P. y colaboradores. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617 – 628. ◀◀
- Rastogi P., Harbeck N., Johnston S. y colaboradores. MONARCH E: A phase 3 study of standard adjuvant endocrine therapy with or without abemaciclib in patients with high risk, node positive, hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *Cancer Res* (2020) 80 (4\_Supplement): OT2-02-02. ◀◀
- Marchio C., Sapino A. The pathologic complete response open question in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011: 86 – 90. ◀◀◀
- Pfob A., Heil J. Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment: a review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *The Breast* (2022); 62 Suppl 1: S7 – S11. ◀◀
- Heil J., Sinn P., Richter H., Pfob A. y colaboradores. RES-PONDER: diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer* (2018); 18 (1): 851. ◀◀
- Giuliano A., Hortobagyi G. y colaboradores. The Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25: 1783 – 1785. ◀◀
- D'Orsi C., Sickles E., Mendelson E., Morris E. ACR BI - RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th Ed. (2013). ◀◀
- Oliva M.. Resonancia magnética mamaria: BI – RADS (Breast Imaging Report and Data System). *Revista Argentina de Matología* 2016; 36 (127): 53 – 74. ◀◀
- International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours. Editorial Board. Breast tumours. 2019. 5th ed.; vol. 2. <https://publications.iarc.fr/581>. ◀◀
- Symmans W., Peintinger F., Kuerer H., Valero V., Buzdar S., Singletary E., Hortobagyi G., Pusztai L. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (28): 4414 – 4422. ◀◀◀
- Sahoo, S., Lester, S. C.. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy: An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* (2009); 133 (4): 633–642. ◀
- Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *European Journal of Cancer* (2009); 45 (2), 228 – 247. ◀
- Perou, C.M., Borresen - Dale, A.L.. Systems Biology and Genomics of Breast Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (2010); 3 (2), a003293. ◀
- Houssami N. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3342 – 3354. ◀

21. Rouzier, R., Perou, C.M., Symmans, W.F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., Hess, K.R., Stec, J., Ayers, M., Wagner, P., Morandi, P., Fan, C., Rabiul, I., Ross, J.S., Hortobagyi, G.N., Pusztai, L.. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clinical Cancer Research* (2005), 11 (16), 5678 – 5685. ◀
22. Yeh E., Slanetz P., Kopans D.B. y colaboradores. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184 (3): 868-877. ◀
23. Paris J.F., Cimato G., Rolla E. y colaboradores. ¿Son el examen clínico, la mamografía y la ecografía métodos confiables para la valoración del tumor residual posterior a neoadyuvancia?. *Revista Argentina de Mastología* 2017; 36 (131): 50 – 65. ◀
24. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Budzar A.U., Ames F.C., Flumenschein G.R.. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment* 1986; 46: 2578-81 ◀
25. Croshaw, R., Shapiro-Wright, H., Svensson, E., Erb, K., Julian, T. Accuracy of Clinical Examination, Digital Mammogram, Ultrasound, and MRI in Determining Postneoadjuvant Pathologic Tumor Response in Operable Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology* 2011; 18 (11), 3160–3163. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5> ◀
26. Graeser M., Schradang S., Gluz O., Harbeck N., Kuhl CK. Y colaboradores. Magnetic resonance imaging and ultrasound for prediction of residual tumor size in early breast cancer within the ADAPT subtrials. *Breast Cancer Research* 2021; 23 (1): 36. ◀
27. Pizarro G.M., Barchuk S., Bustos B. y colaboradores. Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante. *Revista Argentina de Mastología* (2019); 38 (137); 85 - 97. ◀
28. Mieog J.S., Van der Hage J.A., Van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;2007(2):CD005002 ◀
29. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19 (1): 27-39. ◀
30. Gunter von Minckwitz, Michael Untch y colaboradores. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 151796-1804. ◀
31. Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S. y colaboradores. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2650-2655 ◀◀
32. Jones R.L., Lakhani S.R., Ring A.E., Ashley S., Walsh G., Smith I.E.. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94 (3):358–6221. ◀◀
33. Mazouni C., Peintinger F., González-Angulo A., Valero V., Hortobagyi G., Pusztai L.. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2650 - 5. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2271 ◀◀
34. Cheung Y.C., Chen S.C., Su M.Y. y colaboradores. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78 (1): 51–8 ◀◀
35. Partridge S.C., Gibbs J.E., Lu Y. y colaboradores. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179 (5): 1193–9. ◀
36. Wasser K., Sinn H.P., Fink C. y colaboradores. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13(6): 1213–23. ◀◀
37. Ko ES, Han BK, Kim RB, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, Nam SJ, Lee JE, Lee SK, Im YH, Park YH. Analysis of factors that influence the accuracy of magnetic resonance imaging for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (8): 2562 - 8. ◀◀
38. Chen J.H, Bahri S., Mehta R., Carpenter P., McLaren C., Chen W.P, Fwu P., Hsiang D., Lane K., Butler J., Su M.Y. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol.* 2014; 109 (2): 158 - 167. ◀
39. W.J. Choi, H.H. Kim, J.H. Cha y colaboradores. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: factors of radiologic-pathologic discordance. *Eur. J. Radiol.* 118 (2019) 114–121. ◀

40. Partridge S., Zhang Z., Rosen M. y colaboradores. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018; 289 (3): 618 – 627. ◀
41. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA y colaboradores. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181 (5): 1275 – 82. ◀◀◀◀◀
42. Santamaría G., Bargalló X., Ganau S., Prat A. y colaboradores. Multiparametric MR imaging to assess response following neoadjuvant systemic treatment in various breast cancer subtypes: Comparison between different definitions of pathologic complete response. *Eur J Radiol*. 2019. 117:132-139. ◀
43. Negrão E., Souzab J., Marquesb E., Bitencourt A.. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2019;120:108701. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108701. ◀◀◀
44. Mysler D., Coló F., Loza J. y cols. Diagnóstico por imágenes: tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama. *Experiencia del Instituto Alexander Fleming. Revista Argentina de Mastología* 2013; 32 (115): 170 – 185. ◀
45. Kuhl CK. Current Status of Breast MR Imaging. Part 2. Clinical Applications. *Radiology* 2007; 244 (3): 672 – 691. ◀
46. Lobbes BI., Prevos R. y colaboradores. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013; 4: 163 – 175. ◀
47. Woo Jung Choi y colaboradores. Complete response on MR imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: factors of radiologic - pathologic discordance. *European Journal of Radiology*. 2019; 118: 114 – 121. ◀
48. Yeong Yi An, Sung Hun Kim and Bong Joo Kang. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017; 15 (1): 198. ◀
49. Adrada B.E., Huo L., Lane D. y colaboradores. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1111 – 1117. ◀
50. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, Han W, Noh DY. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*. 2010. 257 (1) : 56 - 63. ◀
51. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD. Locally advanced breast cancer: MRI imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy — results from ACRIN 6657 / I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263 (3): 663 - 72. ◀
52. Partridge S., Zhang Z., Newitt D. et al (ACRIN 6698 and I-SPY 2 Trial Investigators). Diffusion – weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018; 289 (3): 618 – 627. ◀
53. Thibault F., Nos C., Meunier M., El Khoury C., Ollivier L., Sigal-Zafrani B., Clough K. Institut Curie Breast Cancer Group. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 ; 183 (4): 1159 – 68. ◀◀
54. Rodenhuis S., Mandjes IA., Wesseling J. y colaboradores. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21: 481 – 487. ◀
55. Uematsu T., Kasami M., Yuen S.: Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009; 250: 638 – 647. ◀◀
56. Wang Y., Ikeda DM., Narasimhan B., et al: Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: Imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology*. 2008; 246 : 367 – 375. ◀
57. Sutton E., Mahmoud B., Sacchini V. y colaboradores. Accuracy of magnetic resonance imaging – guided biopsy to verify breast cancer pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Network Open* 2021; 4 (1): e2034045. ◀◀
58. Marinovich ML, Houssami N, Mamounas EP y colaboradores. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105 : 321. ◀
59. McGuire KP, Toro-Burguete J., Dang H. y colaboradores. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy?. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18 (11): 149 - 3154. ◀

60. Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E y colaboradores. Age and HER 2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo - adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol.* 2009; 20 (4) : 636 – 641. ◀◀
61. Kim MJ, Kim EK, Park S, Moon HJ, Kim SI, Park BW. Evaluation with 3.0-T MR imaging: predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol.* 2015; 56: 1069 – 77. ◀◀
62. De Los Santos JF, Cantor A., Amos KD., Forero A., Golshan M., Horton JK y colaboradores. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer.* 2013; 119: 1776 – 1783. ◀◀
63. Y. Kim, S.H. Sim, B. Park y colaboradores. Magnetic resonance imaging (MRI) assessment of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: relevance to tumor subtypes and MRI interpretation threshold. *Clin. Breast Cancer.* 2018; 18 : 549–567. ◀◀
64. Astrid Botty Van den Bruele, Emanuela Ferraro, Varadan Sevilimedu, Monica Morrow, Virgilio Sacchini y colaboradores. Does Preoperative MRI Accurately Stratify Early-stage HER2+ Breast Cancer Patients to Upfront Surgery vs NAC? *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 189 (2): 307 – 315. ◀
65. Turnbull L., Brown S., Harvey I., Olivier C. y colaboradores. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9714): 563 – 571.
- Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007 / 150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 3823 – 3830. ◀
66. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, y colaboradores. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology.* 2006. 239: 361 – 74 ◀
67. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 2002; 15: 154 – 163. ◀
68. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70: 452 – 458. ◀
69. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology.* 2003; 228: 63 – 9. ◀
70. Ying Yuan Xiao y colaboradores. Accuracy of MRI in Prediction of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis. *AJR* 2010; 195: 260 – 268. ◀

# 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.