

159

REVISTA ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**

Órgano de la Sociedad  
Argentina de Mastología

Volumen 43  
Número 159  
Septiembre 2024



SOCIEDAD  
ARGENTINA DE  
**MASTOLOGÍA**  
1967 · 2017

## **SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA**

### **COMISIÓN DIRECTIVA**

#### **PRESIDENTE**

Dr. Francisco Terrier

#### **VICEPRESIDENTE**

Dr.a. María Eugenia Azar

#### **SECRETARIO**

Dr. Lucas Cogorno

#### **PROSECRETARIO**

Dr. Francisco von Stecher

#### **TESORERO**

Dr. Juan Isetta

#### **PROTESORERO**

Dr. Roberto Billinghamurst

#### **DIRECTORA DE PUBLICACIONES**

Dra. Sabrina Barchuk

#### **SUBDIRECTOR DE PUBLICACIONES**

Dr. Gastón Berman

#### **SECRETARIA DE ACTAS**

Dra. Florencia Calvo

#### **VOCALES TITULARES**

1° Dra. Gabriela Candás

2° Dra. Carola Allemand

3° Dr. Martín Loza

4° Dra. Verónica Fabiano

5° Dra. Victoria Costanzo

#### **VOCALES SUPLENTE**

1° Dr. Andrés Del Castillo

2° Dr. Lisandro Benítez Gil

#### **ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN**

Dr. Luciano Cassab

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Eduardo González

#### **ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE**

Dr. Federico Coló

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Roberto Castaño

## **REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA**

#### **DIRECTORA**

Dra. Sabrina Barchuk

#### **DIRECTOR EDITORIAL**

Dra. Sabrina Barchuk

#### **SUBDIRECTOR EDITORIAL**

Dr. Gastón Berman

#### **SECRETARIA EDITORIAL**

Dra. Giselle Pizarro

#### **EDITORES ASISTENTES**

Dra. Lucrecia Ballarino

Dra. Gabriela Candas

Dra. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dra. Verónica Fabiano

Dr. Pablo Mandó

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dra. María Angélica Pollina

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

#### **EDICIÓN Y DISEÑO**

Adosmouse

Estudio de diseño gráfico

adosmouse@gmail.com

#### **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)

#### **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** “Cuando romper es crear: innovación y cambios en salud”.  
*Dra. Agustina Acha*

### SESIONES CIENTÍFICAS

#### TRABAJOS ORIGINALES

- 10** Valoración de los cambios en los niveles de Linfocitos Intratumorales Estromales (TIL) en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado.  
*Matías Miguel Horacio Martel Bustamante, Agustina Fonseca, Cinthia Elizabeth Velázquez Andretta, Sara Raquel Gonorazki, Jorge Jaime Macedo, Guillermo Ortiz*
- 29** Diferencias en las características demográficas y tumorales de CM HER 2+ entre pacientes <70 vs ≥70 años.  
*A. Boixart, M.P. Dallochio, A. Camargo, F.L. Bianchi, R.E. Castaño*
- 48** Importancia de la inmunohistoquímica preoperatoria en la conducta terapéutica de pacientes operadas por cáncer de mama inicial.  
*Camila Ramundo, Mariano Grilli, Leandro Hernández, Javier Maccio, Camila Mejías, Ricardo Rodriguez*

*TRABAJO ORIGINAL*

**63** Efecto nutricional en la presentación del cáncer de mama.  
*Dalila Vidallé, Lara Horsch, Eliana Zucchetti, Cecilia Schalin, Encarnación Alonso*

**71** Reglamento de Publicaciones

## Summary

### EDITORIAL

- 7** Polygenic Risk in Breast Cancer, much ado about nothing?  
*Dr. Gonzalo Tabares*

### CIENTIFIC SESSION

#### ORIGINAL ARTICLES

- 10** Assessment of changes in the levels of Intratumoral Stromal Lymphocytes (TIL) in response to neoadjuvant chemotherapy and its prognostic value in patients diagnosed with locally advanced breast cancer  
*Matías Miguel Horacio Martel Bustamante, Agustina Fonseca, Cinthia Elizabeth Velázquez Andretta, Sara Raquel Gonorazki, Jorge Jaime Macedo, Guillermo Ortiz*
- 29** Differences in demographic and tumor characteristics of HER2-positive cutaneous melanoma between patients <70 vs ≥70 years old.  
*A. Boixart, M.P. Dallochio, A. Camargo, F.L. Bianchi, R.E. Castaño*
- 48** Importance of preoperative immunohistochemistry in the therapeutic management of patients undergoing surgery for initial breast cancer.  
*Camila Ramundo, Mariano Grilli, Leandro Hernández, Javier Maccio, Camila Mejías, Ricardo Rodriguez*

*ORIGINAL ARTICLES*

**63** Nutritional effect on the presentation of breast cancer.  
*Dalila Vidallé, Lara Horsch, Eliana Zucchetti, Cecilia Schalin, Encarnación Alonso*

**71** Publications Regulations

## “CUANDO ROMPER ES CREAR: INNOVACIÓN Y CAMBIOS EN SALUD”.

*Dra. Agustina Acha  
Médico especialista  
en Diagnóstico por Imágenes.  
TCba, Buenos Aires.*

Estimados colegas,

Es un honor para mí escribir esta editorial. Nos encontramos en una era de grandes cambios y la mastología ha sido testigo de transformaciones profundas en las últimas décadas, especialmente en el ámbito de las imágenes. Estas transformaciones han mejorado sustancialmente la práctica médica, fortaleciendo el trabajo en equipo entre mastólogos, radiólogos, y anatómicos patólogos.

La evolución de la tecnología ha sido un pilar fundamental en el avance de la mastología. Este viaje comenzó con la introducción de la mamografía en la década de 1960, un hito crucial que proporcionó por primera vez una herramienta efectiva para la detección temprana del cáncer de mama. La mamografía permitió detectar lesiones subclínicas, lo que revolucionó el diagnóstico y aumentó significativamente las tasas de detección precoz.

En las décadas siguientes, la mamografía evolucionó pasando de la tecnología analógica a la digital, lo que mejoró la calidad de las imágenes y facilitó su almacenamiento y transmisión. La llegada de la tomosíntesis digital de mama (o mamografía 3D) en los años 2000 marcó otro avance importante. Esta técnica permitió obtener imágenes tridimensionales de la mama, mejorando la detección de las lesiones y disminuyendo los falsos positivos.

También fuimos partícipes del advenimiento de las biopsias percutáneas, un cambio estratégico en el manejo de la paciente. La anatomía patológica ha desarrollado detalladas descripciones morfológicas que junto a las técnicas de inmunohistoquímica han permitido un tratamiento target.

Simultáneamente, la resonancia magnética (RMN) de mama se consolidó como una herramienta invaluable de examen funcional para la valoración de la vascularización tumoral, especialmente en mujeres de alto riesgo y en la evaluación de la extensión del cáncer diagnosticado, ofreciendo una sensibilidad superior y una visión detallada de la anatomía de la mama en comparación con los exámenes morfológicos. Actualmente, los protocolos abreviados en RM (AB-RMN) han extendido aún más sus indicaciones y se han integrado en equipos médicos radiológicos como una herramienta clave del diagnóstico transversal.

La incorporación relativamente reciente de la mamografía contrastada como método funcional, combinando la mamografía digital con la administración de un medio yodado intravenoso, ofrece una evaluación funcional de la vascularización tumoral similar a la resonancia magnética, pero a un costo y accesibilidad menores. Estas innovaciones han permitido diagnósticos más precisos y tratamientos personalizados, mejorando los resultados para las pacientes.

Estas tecnologías juegan un papel clave en la personalización del screening mamario, permitiendo adaptar las estrategias de detección a las características individuales de cada mujer, en lugar de aplicar un enfoque de screening poblacional uniforme.

Además de estos avances en la tecnología de imágenes, hemos sido testigos de la evolución de los sistemas de informes. Pasamos de la escritura manual de informes a la utilización de grabadores, luego a grabadores digitales y actualmente a sistemas avanzados de reconocimiento de voz integrados con IA. Estos sistemas han permitido una mayor eficiencia y precisión en la elaboración de informes médicos diagnósticos, lo que ha sido crucial para manejar el creciente volumen de datos y la complejidad de los casos.

Asimismo, la evolución de plataformas de informes básicos a sistema RIS (Radiology Information System) y complejos PACS (Picture Archiving And Communication System) ha revolucionado la manera en que los radiólogos visualizan, gestionan y comparten imágenes médicas, facilitando el flujo de trabajo más integrado y eficiente.

En la actualidad, estamos siendo partícipes de una nueva era en la mastología y en el mundo con la integración de la inteligencia artificial (IA). El arribo de la IA se ha convertido en una herramienta revolucionaria en la mastología, con posibles aplicaciones en la detección precoz de alteraciones y la predicción de respuesta al tratamiento. Los algoritmos de aprendizaje profundo analizan grandes volúmenes de datos con precisión y velocidad, identificando patrones sutiles que podrían pasar desapercibidos para el ojo humano. Esta capacidad permite que la IA asuma gran parte de la carga analítica, aliviando el trabajo de los radiólogos y permitiéndoles concentrarse en casos complejos y en la toma de decisiones críticas.

Sin embargo, para maximizar los beneficios de estos avances tecnológicos, es indispensable que los médicos desarrollen y fortalezcan sus habilidades blandas. La empatía, la comunicación efectiva, el trabajo en equipo, y el intercambio de conocimientos son componentes cruciales de la atención médica que la IA no puede replicar, al menos por ahora. Estas habilidades son esenciales para complementar las capacidades tecnológicas y asegurar una atención integral y humanizada a los pacientes.

Sin embargo, no podemos ignorar que en algunas ocasiones y circunstancias se muestra reticencia a adoptar estos avances, lo que se debe en parte a la falta de conocimiento adecuado de la técnica a implementar y la incertidumbre sobre la fiabilidad de los sistemas. No obstante, la educación continua y la comunicación abierta entre los diferentes actores son claves para superar estas reticencias y asegurar una adopción efectiva de las innovaciones.

Esta transición hacia una mastología más avanzada y tecnológicamente integrada es ineludible. Representa no solo una mejora en la calidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, sino también un camino que prepara a las generaciones futuras para enfrentar los desafíos de la medicina moderna. La evolución que estamos viviendo hoy establecerá las bases de un futuro donde la precisión, la personalización y la elaboración interdisciplinaria sean la norma, garantizando que nuestros pacientes reciban la mejor atención posible.

Es nuestro deber como profesionales de la salud abrazar este cambio, asegurando que tanto nosotros como aquellos que nos sucedan estemos equipados para aprovechar al máximo las innovaciones que la tecnología ofrece en beneficio de nuestras pacientes.

# Valoración de los cambios en los niveles de Linfocitos Intratumorales Estromales (TIL) en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado

Matías Miguel Horacio Martel Bustamante<sup>1</sup>, Agostina Fonseca<sup>2</sup>,  
Cinthia Elizabeth Velázquez Andretta<sup>1</sup>, Sara Raquel Gonorazki<sup>2</sup>, Jorge Jaime Macedo<sup>1</sup>, Guillermo Ortiz<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

Diversos parámetros inmunológicos, incluidos los TIL estromales, se asocian con tasas más altas de respuesta patológica completa. Su evaluación en el tumor residual posterior a la neoadyuvancia sistémica podría llevar información de pronóstico adicional, en comparación con los TIL iniciales, ya que pueden reflejar la reacción del microambiente inmunológico a la quimioterapia.

### Objetivo

Determinar los niveles de TIL antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, la relación entre niveles preneoadyuvancia y respuesta patológica completa, los cambios en los mismos y su efecto en la sobrevida global y libre de enfermedad.

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología Hospital San Bernardo-Salta

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Bernardo-Salta

Correo electrónico:  
matiasmartelb@gmail.com

## Material y método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, realizado en el Hospital San Bernardo (Salta), de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Localmente Avanzado entre los años 2010 y 2021 que realizaron Quimioterapia Neoadyuvante, cirugía, radioterapia y seguimiento en el nosocomio. Los TIL se evaluaron en la biopsia incisional preneoadyuvancia y pieza quirúrgica posterior.

## Resultado

Se analizaron 34 pacientes. Preneoadyuvancia, 26% presentó niveles bajos y 41% intermedio. Las pacientes con respuesta patológica completa tuvieron igual frecuencias de TIL Bajo, Intermedio y Alto ( $p=0,887$ ). 67% de los tumores luminal A y 58% de los triple negativo presentaron disminución de los niveles, pero el 100% de los HER 2 positivo presentaron aumento ( $p= 0,035$ ). Las primeras presentaron una media de supervivencia de 30 meses y las pacientes sin cambios, 94 meses (Log Rank 0,038). En el análisis multivariado, el cambio de niveles de TIL no fue un factor pronóstico independiente.

## Conclusión

Luego de la quimioterapia neoadyuvante las pacientes experimentaron disminución de los niveles de TIL o ausencia de cambios en los mismos, excepto los tumores HER 2 positivo. Los datos son controvertidos proponiéndose realizar investigaciones multicéntricas y prospectivas para obtener resultados concluyentes.

## Palabras Clave

Linfocitos intratumorales, Cáncer de Mama, Neoadyuvante, Pronóstico

## ABSTRACT

### Introduction

Several immunological parameters, including stromal TILs, are associated with higher rates of complete pathological response. Their assessment in residual tumor after systemic neoadjuvant therapy may provide additional prognostic information compared with baseline TILs, as they may reflect the reaction of the immune microenvironment to chemotherapy.

## Objective

To determine the levels of TIL before and after neoadjuvant chemotherapy, the relationship between preneoadjuvant levels and complete pathological response, the changes in them and their effect on Overall and Disease-Free Survival.

## Materials and method

Observational, descriptive, retrospective study at the Hospital San Bernardo, Salta of patients diagnosed with Locally Advanced Breast Cancer between 2010 and 2021 who underwent Neoadjuvant Chemotherapy, Surgery, Radiotherapy and follow-up in the hospital. TILs were evaluated in the preneoadjuvant incisional biopsy and subsequent surgical specimen.

## Results

34 patients were analyzed. Preneoadjuvant 26% presented low levels and 41% intermediate. Patients with complete pathological response had equal frequencies of Low, Intermediate and High TIL ( $p=0.887$ ). 67% of the Luminal A tumors and 58% of the Triple Negative tumors presented decreased levels, but 100% of the HER 2 positive tumors presented an increase ( $p= 0.035$ ). The former presented a mean survival of 30 months and the patients without changes 94 months (Log Rank 0.038). In multivariate analysis, the change in TIL levels was not independent

## Conclusion

After neoadjuvant chemotherapy, patients experience decreased or no changes in TIL levels, except in HER2-positive tumors. The data is controversial, proposing to carry out multicentric and prospective investigations to obtain conclusive results.

## Key words

Intratumoral lymphocytes, Breast Cancer, Neoadjuvant, Prognosis

## INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento estándar para el cáncer de mama localmente avanzado con el objetivo de reducir la carga tumoral y disminuir el estado ganglionar axilar.<sup>1-5</sup> Además, es un modelo adecuado para valorar la sensibilidad de la neoplasia al tratamiento y buscar marcadores biológicos con valor pronóstico.<sup>6</sup> Actualmente se acepta que el efecto antitumoral de la quimioterapia se ejerce parcialmente a través de la modulación del sistema inmunológico, en un proceso conocido como muerte celular inmunogénica.<sup>7,8</sup> Diversos estudios realizados sobre parámetros inmunológicos y quimioterapia neoadyuvante demostraron que los primeros, incluidos los TIL estromales, se asocian con tasas más altas de respuesta patológica completa (RCp), independientemente de otros factores pronósticos clínico-patológicos o de la respuesta a la quimioterapia.<sup>9</sup> El subtipo molecular del tumor tiene gran influencia en su interacción con el sistema inmune, donde los tumores triple negativos y HER 2 positivos están infiltrados con mayor frecuencia por niveles mayores de TIL que los tumores con receptores hormonales positivos; sin embargo, todos los subtipos moleculares pueden presentar infiltración de los mismos.<sup>10,11</sup> En tumores HER 2 positivo y triple negativo, la presencia de TIL puede constituir un biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta a la inmunoterapia, la quimioterapia y otras terapias dirigidas.<sup>12</sup>

Los Linfocitos Intratumorales Estromales (TIL) evaluados en el tumor residual posterior a la neoadyuvancia sistémica podrían llevar información de pronóstico adicional, en comparación con los TIL iniciales, ya que pueden reflejar en parte la reacción del microambiente inmunológico a la quimioterapia. Esto ha sido respaldado por la observación de que la administración de quimioterapia da como resultado la atracción y activación de los TIL en el lecho tumoral.<sup>13</sup> Además, algunos estudios sugieren que la quimioterapia podría convertir un tumor de TIL bajo preneoadyuvancia en un tumor TIL alto postneoadyuvancia, y que esta conversión se asocia con una excelente tasa de sobrevida global a 5 años.<sup>14</sup>

## OBJETIVO

Los objetivos de este trabajo fueron:

- Determinar los niveles de TIL de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado antes y después de la quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluar la relación entre niveles de TIL preneoadyuvancia y respuesta patológica completa.

- Determinar los cambios en los niveles de TIL en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes con modificaciones en los niveles de TIL.

## *MATERIALES Y MÉTODO*

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el Hospital San Bernardo, Provincia de Salta. La población bajo estudio estuvo constituida por todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas por el Servicio de Ginecología, entre los años 2010 y 2021, que realizaron diagnóstico a través de biopsia incisional y recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía, eventual radioterapia adyuvante y seguimiento oncológico posterior en el nosocomio. Las mismas debían tener firmado el consentimiento informado prequirúrgico de la institución, así como su presentación correspondiente en el Comité de Tumores que defina la conducta terapéutica.

Se excluyeron a todas aquellas pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama E I y II, cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en embarazo.

Las variables en estudio fueron:

### **Grupo etario**

**Tipo histológico:** teniendo en cuenta la clasificación de tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud de 2019. Se consideró carcinoma invasor NOS, carcinoma lobulillar invasor y otro.<sup>15</sup>

**Grado histológico:** teniendo en cuenta el Score Histológico de Nottingham. Se consideró Grado 1, Grado 2 y Grado 3.<sup>16</sup>

**Tamaño tumoral, estado ganglionar y estadio anatómico TNM:** se tuvo en cuenta la Clasificación TNM 8ª Edición del AJCC Edición, categorizando las variables según su convención.<sup>17</sup>

**Subtipo molecular:** se categorizó en luminal A, luminal B, luminal B HER 2 positivo, HER 2 positivo y triple negativo según subrogación por inmunohistoquímica e hibridación in situ en caso de corresponder.

**Nivel de TIL pre Quimioterapia Neoadyuvante:** se analizará como una medida continua, categorizándose en TIL bajos (0-10%), TIL intermedios (11-50%) o TIL altos (50-100%), según las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional de TIL, Salgado R y col.<sup>10,18</sup>

## Esquema de Quimioterapia

**Tipo de Cirugía:** Se consideró operación de Madden y cuadrantectomía con vaciamiento axilar.

**Respuesta patológica completa (RPC):** ausencia de enfermedad residual invasora luego del tratamiento neoadyuvante tanto en la mama como en la axila (ypTo/is ypN0)<sup>13</sup>. Se categorizó en RPc y no RPc

**Nivel de TIL postquimioterapia Neoadyuvante:** se analizó como una medida continua, categorizándose en TIL bajos (0-10%), TIL intermedios (11-50%) o TIL altos (50-100%) según las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional de TIL, Salgado R y col.<sup>10,18</sup>

**Cambios en los niveles de TIL:** teniendo en cuenta las modificaciones que presentan los niveles de TIL antes y después de la quimioterapia neoadyuvante se consideró las categorías Aumento, Disminución y Sin cambios.

**Sobrevida Global:** es el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte independientemente de la causa.

**Sobrevida Libre de Enfermedad:** es el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recaída del cáncer de mama o la muerte por cualquier causa.

## Procedimientos e instrumental

Se realizó valoración de los tratamientos indicados a las pacientes a través del Registro de Comité de Tumores del Hospital, seleccionando aquellas con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado con confirmación histológica a través de biopsia incisional que se les indicó quimioterapia neoadyuvante. Además, se revisó las historias clínicas de las pacientes y la ficha de seguimiento oncológico del Servicio de Ginecología. La valoración de los TIL se realizó tanto en la biopsia incisional pre quimioterapia neoadyuvante y en la pieza quirúrgica posterior. Se seleccionó los preparados histológicos coloreados con hematoxilina-eosina del tumor de cada paciente, antes y después del tratamiento, del archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Bernardo. La valoración de TIL estromales en los portaobjetos se realizó siguiendo las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional de TIL, Salgado R y col<sup>13</sup> en el caso de biopsias incisionales preneoadyuvancia, y del Grupo de Trabajo Internacional de Biomarcadores de Inmuno Oncología sobre el Cáncer de Mama, Dieci, MV y col.<sup>18</sup>, en las muestras quirúrgicas después de la neoadyuvancia. El nivel de TIL estromal se informó como el

Tabla 1. Características clínicas de la población bajo estudio (n=34).

Variable	Frecuencia % (n)
<b>Grupo Etario</b>	
30-39 años	15% (5)
40-49 años	21% (7)
50-59 años	59% (20)
60-69 años	3% (1)
70 o más años	3% (1)
<b>Subtipo Histológico</b>	
Invasor NST	
Lobulillar Invasor	82% (28)
Otro	9% (3)
<b>Grado Histológico</b>	9% (3)
GH 2	
GH 3	53% (18)
<b>Tamaño Tumoral</b>	47% (16)
T1	
T2	3% (1)
T3	15% (5)
T4	62% (21)
<b>Estado Ganglionar</b>	21% (7)
N1	
N2	41% (14)
N3	53% (18)
<b>Estadio Anatómico TNM</b>	6% (2)
IIIA	
IIIB	73% (25)
IIIC	21% (7)
<b>Subtipo Molecular</b>	6% (2)
Luminal A	
Luminal B	23% (8)
Luminal B HER 2 positivo	23% (8)
HER 2 positivo	18% (6)
Triple Negativo	9% (3)
<b>Tipo de Cirugía</b>	26% (9)
Operación de Madden	
Cuadrantectomía + Vaciamiento Axilar	85% (29)
Axilar	15% (5)
<b>Respuesta patológica completa</b>	
(R <sub>Pc</sub> )	82% (28)
No R <sub>Pc</sub>	18% (6)
R <sub>Pc</sub>	

porcentaje del área ocupada por células inflamatorias mononucleares sobre el área total del estroma intratumoral.

### Procesamiento y análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas. El análisis de significación estadística se realizó por el Test de Chi cuadrado, con una  $p \leq 0,05$ . El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan Meyer y test de Log rank. Se empleó los modelos de regresión de Cox para el análisis uni y multivariado. Los datos fueron procesados en el programa Excel 2016 y analizados por medio del programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 23 para Windows.

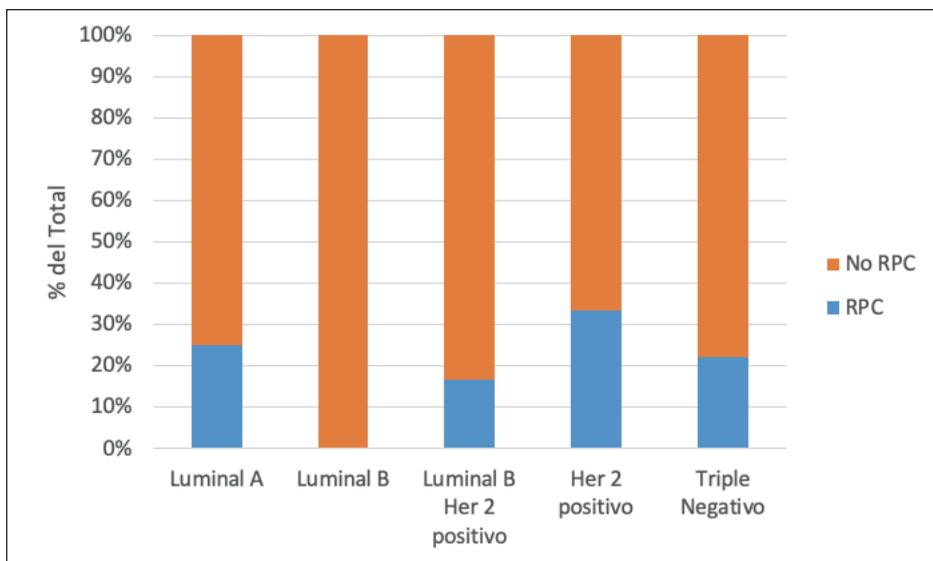
## RESULTADOS

La población bajo estudio estuvo constituida por 34 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia, con o sin hormonoterapia posterior, seguidas en el Hospital San Bernardo. Cabe destacar que la población inicial de la investigación estaba constituida por 42 pacientes, pero por la falta de datos en archivo de anatomía patológica o de historia clínica la misma se redujo, representando una pérdida del 19% (8 pacientes).

La Tabla 1 describe las características clínicas de la población estudiada. La media calculada para la edad es de 50 años (DE 9 años). Respecto al esquema de quimioterapia neoadyuvante, todas las pacientes realizaron antraciclinas y taxanos. De las pacientes con subtipo molecular HER 2 positivo y luminal B HER 2 positivo (n=9) solamente el 11% (n=1) realizó tratamiento con trastuzumab y el 11% (n=1) bloqueo dual con pertuzumab.

Si tenemos en cuenta la distribución de la respuesta patológica completa según subtipo molecular (Gráfico 1), se observó que la misma estuvo presente en el

Gráfico 1: Distribución de la Respuesta Patológica Completa según Subtipo Molecular (n=34)



33% (n=1) de las pacientes Her 2 positivo, 25% (n=2) de las pacientes luminal A y 23% (n=2) de las pacientes triple negativo, no observándose en ningún caso de las pacientes Luminal B, diferencias que no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,617$ ).

Al evaluar los niveles de TIL en las pacientes antes de la quimioterapia neoadyuvante se observó que 26% (IC95%= 12- 41%) (n=9) presentó niveles bajos, 41% (IC95%=25%-58%) (n=14) presentó nivel intermedio y 32% (IC95%=17%-49%) (n=11), nivel alto. La media de niveles de TIL fue de 37% (DE 27%).

En la Tabla 2 se representa la distribución de los niveles de TIL pre-quimioterapia neoadyuvante según subtipo molecular y respuesta patológica completa. Se observó que, de los pacientes evaluados, el subtipo molecular triple negativo presentó una mayor frecuencia de niveles de TIL Alto, de un 67% (n=6), mientras que el subtipo HER 2 Positivo una frecuencia mayor de nivel de TIL Medio, del 67% (n=2). En tanto el subtipo luminal A presentó una mayor frecuencia de nivel de TIL Intermedio de 62% (n=5) y el subtipo luminal B HER 2 positivo de nivel de TIL Intermedio de 50% (n=3). El subtipo molecular Luminal B presentó igual frecuencia de nivel de TIL Bajo e Intermedio del 37% (n=2) respectivamente. No se encontró evidencia de asociación significativa entre las variables.

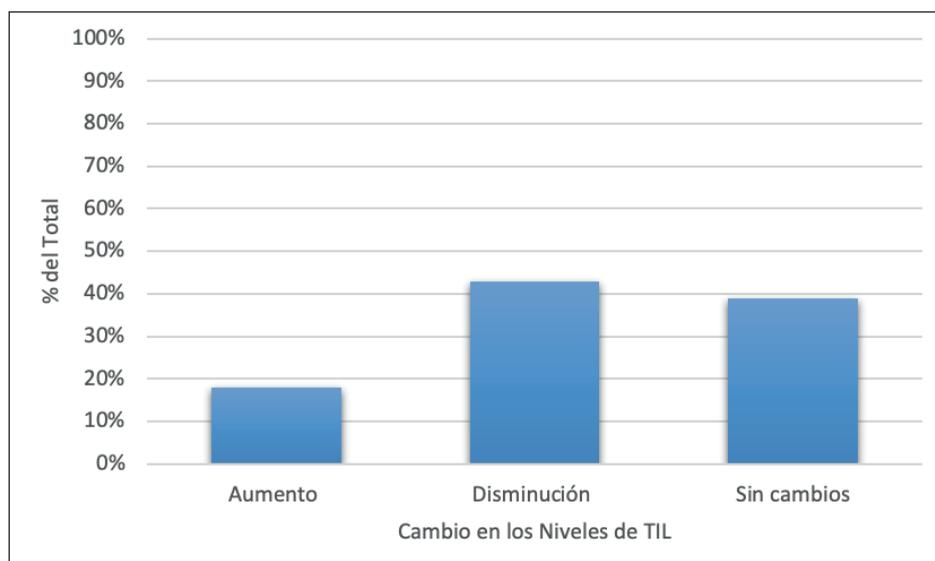
Tabla 2: Distribución de los Niveles de TIL Pre Quimioterapia Neoadyuvante según Subtipo Molecular y Respuesta patológica completa (n=34).

	TIL Bajo	TIL Intermedio	TIL Alto	p
<b>Subtipo Molecular</b>				0,299
Luminal A (n=8)	25%	62%	12%	
Luminal B (n=8)	37%	37%	25%	
Luminal B HER 2 positivo (n=6)	17%	50%	33%	
HER 2 positivo (n=3)	33%	67%	0%	
Triple Negativo (n=9)	22%	11%	67%	
<b>Respuesta Patológica Completa</b>				0,887
RPc (n=6)	33%	33%	33%	
No RPc (n=28)	26%	41%	32%	

Respecto a la respuesta patológica completa, se observó que de las que no presentaron la misma, 41% (n=12) presentó niveles de TIL Intermedios y 32% (n=9) niveles Altos, mientras que las que presentaron RPc, tuvieron igual frecuencias de TIL Bajo, Intermedio y Alto, del 33% (n=2) respectivamente, no encontrándose evidencia de asociación significativa.

La determinación de los niveles de TIL después de la quimioterapia neoadyuvante se realizó únicamente en las que presentaron enfermedad residual (n=28). Se observó que 43% (IC95%=24%-61%) (n=12) presentó niveles bajos, e igual proporción presentó niveles de TIL intermedio, mientras que 14% (IC95%=3%-32%) (n=4), presentó nivel alto. La media de niveles de TIL fue de 26% (DE 20%).

Gráfico 2: Distribución de las pacientes según Cambios en los Niveles de TIL en Enfermedad Residual (n=28).



En el Gráfico 2 se representa la distribución de las pacientes según los cambios en niveles de TIL en enfermedad residual. Se observó que 43% (IC95%=24%-61%) (n=12) de las pacientes presentaron disminución del nivel de TIL, mientras que 39% (IC95%=21%-58%) (n=11) no presentó cambios respecto a la biopsia previa.

Al analizar los cambios en los niveles de TIL según variables clínicas (Tabla 3), se observó que 83% (n=5) de las pacientes entre 40-49 años presentó disminución de los niveles y el 17% (n=1) no presentó cambios en los mismos, mientras que 25% (n=4) de las pacientes entre 50-59 años presentó aumento y disminución de los niveles de TIL y 50% (n=8), no presentó cambios. Si tenemos en cuenta el subtipo histológico, 43% (n=10) de las pacientes con subtipo invasor NST presentó disminución de los niveles de TIL y 35% (n=8) no presentó cambios, a diferencia de las pacientes con otro subtipo histológico estos fueron de 33% (n=1) y 67% (n=2) respectivamente. Cuarenta y tres por ciento (n=6) de las pacientes con grado histológico 2 presentaron una disminución de los niveles de TIL y 50% (n=7), no presentaron cambios en los mismos, en tanto que las pacientes con grado histológico 3, 43% (n=6) presentó disminución de los niveles y 29% (n=4), no presentó cambios o aumentaron los mismos en igual proporción. Respecto al tamaño tumoral, las pacientes T3 presentaron en 39% (n=7) disminución de los niveles de TIL y 44% (n=8) no presentó cambios, a diferencia de las pacientes T4 donde 33% (n=2) presentó aumento, disminución y sin cambio en los niveles respectivamente. Al evaluar el estado ganglionar, las pacientes con N1 presentaron en 33% (n=4) disminución de los niveles de TIL y 58% (n=7) no presentaron cambios, mientras que 29% (n=4) de las pacientes N2 aumentó los niveles y 50% (n=7) disminuyó los mismos. Si tenemos en cuenta el estadio Anatómico TNM, 45% (n=9) de las pacientes E IIIA presentó disminución de los niveles de TIL y 40% (n=8) no presentó cambios, en tanto que las pacientes E IIIB, 33% (n=2) presentó

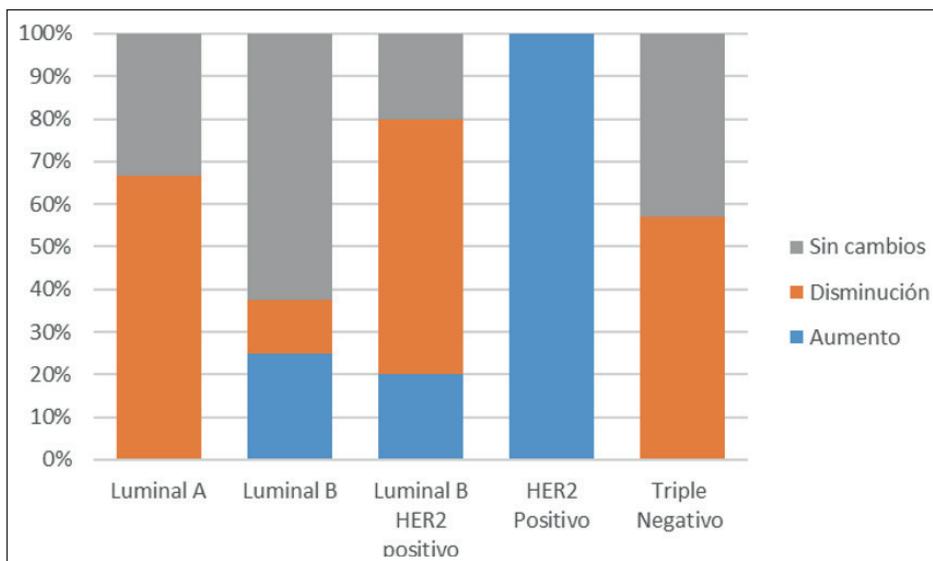
Tabla 3: Distribución de los Cambios en los Niveles de TIL en Enfermedad Residual según variables clínicas (n=28).

	Aumento % (n)	Disminución % (n)	Sin Cambios % (n)	p
<b>Grupo Etario</b>				0,301
30-39 años	25% (1)	50% (2)	25% (1)	
40-49 años	0% (0)	83% (5)	17% (1)	
50-59 años	25% (4)	25% (4)	50% (8)	
60-69 años	0% (0)	0% (0)	100% (1)	
70 o más años	0% (0)	100% (1)	0% (0)	
<b>Subtipo Histológico</b>				0,749
Invasor NST	22% (5)	43% (10)	35% (8)	
Lobulillar Invasor	0% (0)	50% (1)	50% (1)	
Otro	0% (0)	33% (1)	67% (2)	
<b>Grado Histológico</b>				0,270
GH 2	7% (1)	43% (6)	50% (7)	
GH 3	29% (4)	43% (6)	29% (4)	
<b>Tamaño Tumoral</b>				0,746
T1	0% (0)	100% (1)	0% (0)	
T2	0% (0)	67% (2)	33% (1)	
T3	17% (3)	39% (7)	44% (8)	
T4	33% (2)	33% (2)	33% (2)	

Al evaluar el estado ganglionar, las pacientes con N1 presentaron en 33% (n=4) disminución de los niveles de TIL y 58% (n=7) no presentaron cambios, mientras que 29% (n=4) de las pacientes N2 aumentó los niveles y 50% (n=7) disminuyó los mismos. Si tenemos en cuenta el estadio Anatómico TNM, 45% (n=9) de las pacientes E IIIA presentó disminución de los niveles de TIL y 40% (n=8) no presentó cambios, en tanto que las pacientes E IIIB, 33% (n=2) presentó

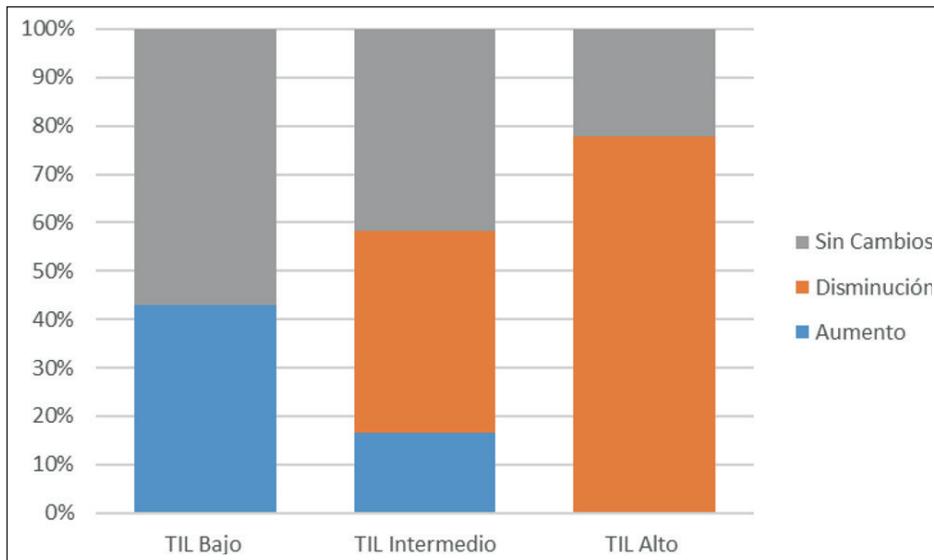
aumento, disminución y ausencia de cambios en los mismos respectivamente. Si tenemos en cuenta el tipo de cirugía, 44% (n=11) de las pacientes que fueron intervenidas con operación de Madden presentó disminución de los niveles y 36% (n=9) no presentó cambios en los mismos, a diferencia de las pacientes intervenidas con cuadrantectomía más vaciamiento axilar, donde los mismos fueron del 33% (n=1) y 67% (n=2) respectivamente. Sin embargo, todas estas diferencias en las variables clínicas no fueron estadísticamente significativas.

**Gráfico 3: Distribución de los Cambios en los Niveles de TIL en Enfermedad Residual según Subtipo Molecular (n=28)**



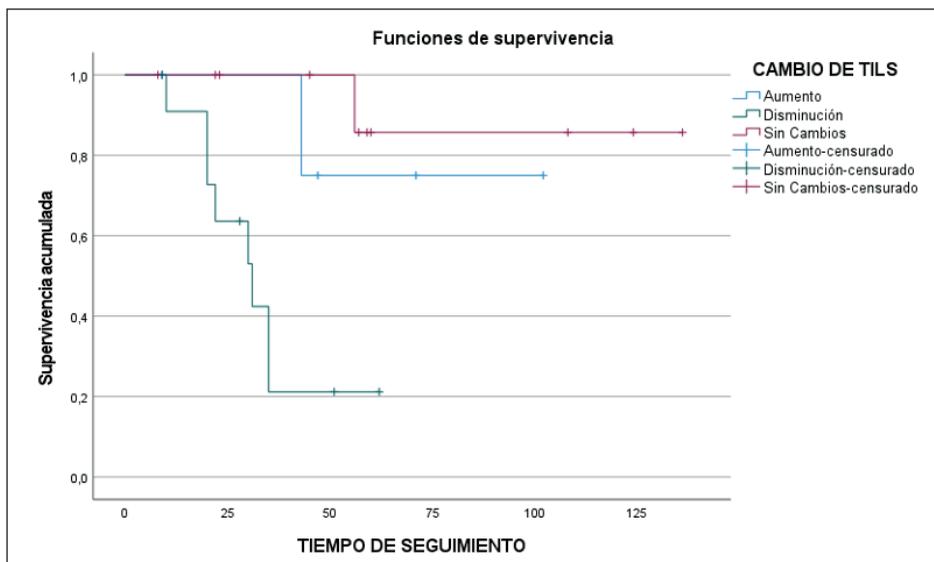
Al analizar los cambios de niveles de TIL en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según el subtipo molecular (Gráfico 3) se observó que 67% (n=4) de las pacientes luminal A, 60% (n=3) de las pacientes luminal B HER 2 positivos y 58% (n=4) de las pacientes triple negativo, presentaron disminución de los niveles de TIL, mientras que el 100% (n=2) de las pacientes HER 2 positivo presentaron aumento y el 62% (n=5) de las pacientes Luminal B no presentó cambios en los mismos. Se encontró evidencia de asociación estadísticamente significativas entre ambas variables ( $p=0,035$ ).

**Gráfico 4: Distribución de los Cambios en los Niveles de TIL en Enfermedad Residual según Nivel de TIL Pre Quimioterapia Neoadyuvante (n=28).**



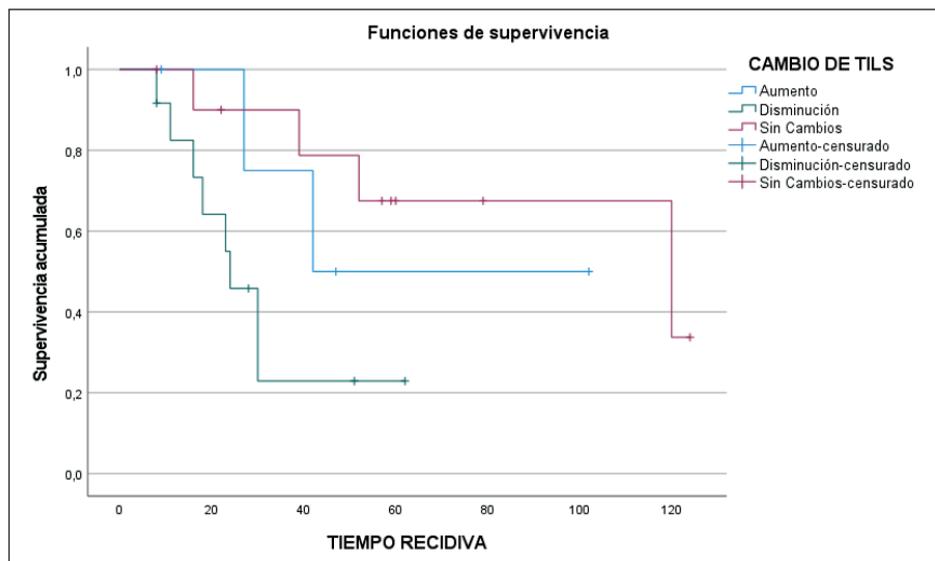
Si tenemos en cuenta los cambios en los Niveles de TIL según el nivel de los mismos antes de la quimioterapia neoadyuvante (Gráfico 4), se observó que las pacientes con nivel de TIL Alto previo presentaron disminución de los mismos en la enfermedad residual en 78% (n=7) y se mantuvieron sin cambios en 22% (n=2), mientras que las pacientes con nivel de TIL Bajo antes de la neoadyuvancia se encontraron sin cambios en la enfermedad residual en 57% (n=4) y presentaron aumento en 43% (n=3) de los casos. Se encontró evidencia de asociación significativa entre los cambios de nivel de TIL y el nivel del mismo pre quimioterapia neoadyuvante ( $p=0,028$ ).

**Gráfico 5: Distribución de la Supervivencia Global de las pacientes según Cambio de Nivel de TIL en Enfermedad Residual (n=28).**



Al realizar el análisis de supervivencia, la media de supervivencia global (Gráfico 5) de las pacientes con disminución de los niveles de TIL fue de 34 meses (IC95%=24-44 meses), en las pacientes con aumento de los niveles fue de 87 meses (IC95%=62-102 meses) y de las pacientes que no presentaron cambios fue de 125 meses (IC95%=104-145 meses), con asociación significativa entre las variables (test de Log Rank 0,002).

Gráfico 6: Distribución de la Supervivida Libre de Enfermedad de las pacientes según Cambio de Nivel de TIL en Enfermedad Residual (n=28).



En la evaluación de la supervivida libre de enfermedad (Gráfico 6), las pacientes con disminución de los niveles de TIL presentaron una media de supervivencia de 30 meses (IC95%=19-42 meses), en las pacientes con aumento de los niveles fue de 68 meses (IC95%=35-102 meses) y en aquellas que no presentaron cambios fue de 94 meses (IC95%=68-121 meses), con asociación significativa entre las variables (test de Log Rank 0,038).

Tabla 4: Análisis univariado de las variables asociadas a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

	Hazard Ratio	IC 95%	p
<b>Edad Menos de 50 años vs 50 años o más</b>	0,153	0,043-0,542	0,001
<b>Tipo Histológico Ductal vs Lobulillar/Otro</b>	0,747	0,159-3,506	0,711
<b>Grado Histológico GH3 vs GH2</b>	0,582	0,184-1,842	0,351
<b>Tamaño Tumoral T3-4 vs T1-T2</b>	0,031	0-12,530	0,066
<b>Estado Ganglionar N3-4 vs N1-2</b>	1,772	0,587-5,348	0,304
<b>Estadio IIIB-C vs IIIA</b>	1,904	0,416-8,704	0,398
<b>Estado de Receptor Hormonal Negativo vs Positivo</b>	0,963	0,290-3,201	0,951
<b>Nivel de TIL Pre Quimioterapia Neoadyuvante TIL Bajo-medio vs Alto</b>	1,917	0,607-6,057	0,259
<b>Cambios de Niveles de TIL Aumento-Disminución vs Sin Cambios</b>	0,215	0,047-0,989	0,03

Tabla 5: Análisis multivariado de las variables asociadas a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

	HR	IC 95%	p
<b>Edad Menos de 50 años vs 50 años o más</b>	0,174	0,045-0,676	0,12
<b>Cambios de Niveles de TIL Aumento-Disminución vs Sin Cambios</b>	0,276	0,056-1,353	0,112

Al realizar un análisis univariado de las variables asociadas a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (Tabla 4), la edad y el cambio de los niveles de TIL presentaron asociación. Al pasar las mismas al análisis multivariado para la supervivencia libre de enfermedad (Tabla 5), el cambio de niveles de TIL no conserva su valor independiente.

## DISCUSIÓN

El número pequeño de casos evaluado en nuestro trabajo, además de ser retrospectivo y unicentrico, hace que los datos obtenidos sean limitados.

Si tenemos en cuenta las características clínicas de nuestra población llama la atención en los subtipos moleculares una prevalencia de cáncer de mama triple negativo superior a los otros, donde 26% de nuestras pacientes evaluadas correspondían al mismo. Sin embargo, al estar contenidas en un intervalo de confianza del 95% entre 12 y 43% no hay diferencia a las descripciones de prevalencia de este subtipo molecular, donde las mismas representan aproximadamente el

15%-20%.<sup>19</sup> Por otro lado, si bien se observó una respuesta patológica completa mayor en el subtipo molecular Her 2 positivo, los tumores Luminal A presentaron la misma en el 25% de los casos. En un metaanálisis de asociación de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante de Houssami y col, la tasa de respuesta patológica completa en tumores con receptor hormonal positivo fue de 8,3%.<sup>20</sup>

Al observar los niveles de TIL en las pacientes antes de la quimioterapia neoadyuvante se observó que 26% presentó niveles bajos, 41% nivel intermedio y 32% nivel alto. El subtipo molecular triple negativo presentó una mayor frecuencia de niveles de TIL Alto (67%), mientras que el subtipo HER 2 Positivo, luminal A y luminal B Her 2 positivo, una frecuencia mayor de nivel de TIL intermedio: 67%, 62% y 50% respectivamente. El subtipo molecular luminal B presentó igual frecuencia de nivel de TIL Bajo e Intermedio de 37%. En un estudio prospectivo fase III de quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos, Loi y col. observaron que los TIL fueron más altos en los subtipos triple negativo y HER2 positivo en comparación con el subgrupo receptor hormonal positivo HER2-negativo.<sup>21</sup>

Evaluando las pacientes que presentaron respuesta patológica completa, se observó que tuvieron igual frecuencias de TIL Bajo, Intermedio y Alto, de 33% respectivamente, no encontrándose evidencia de asociación significativa, a diferencia de los reportado por Denkert y col., donde la tasa de respuesta patológica completa fue significativamente mayor en los tumores con TIL Alto.<sup>22</sup>

La determinación de los niveles de TIL después de la quimioterapia neoadyuvante observó que 43% de las pacientes presentaron disminución del nivel de TIL, mientras que 39% no presentó cambios respecto a la biopsia previa, similar a lo reportado por Hamy y col.<sup>23</sup>

En la evaluación de los cambios de niveles de TIL en respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según el subtipo molecular sí se evidenció asociación estadística, donde la mayor proporción de las pacientes con tumores luminal A, luminal B HER 2 positivos y triple negativo presentaron disminución de los niveles de TIL, mientras que el 100% de las pacientes HER 2 positivo presentaron aumento y el 62% de las pacientes Luminal B no presentó cambios. Estos resultados contrastan a lo evaluado por Park y col., donde los niveles de TIL aumentaron durante el tratamiento en el 85% de los casos de tumores triple negativo y disminuyeron en el 62% de los casos de otros subtipos moleculares<sup>24</sup>. Luen y col. observaron una diversidad considerable en el cambio dinámico en los niveles de TIL, donde el 48% de los pacientes experimentó un aumento de sus niveles y el 47% disminución, sugiriendo así que pueden ocurrir respuestas in-

munes heterogéneas a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>25</sup> Respecto al aumento encontrado de los niveles de TIL en tumores HER 2 positivos, Ali y col. destacaron que un aumento en la densidad de linfocitos estaba asociado con una quimio resistencia relativa.<sup>26</sup> Hamy y col., en un estudio sobre 175 pacientes con tumores Her 2 positivos postulan un impacto pronóstico adverso de los niveles de TIL altos posteriores a la quimioterapia neoadyuvante, donde el aumento de sus niveles reflejaría que los infiltrados no eliminarían las células tumorales de forma eficaz, ya sea porque no han tenido suficiente tiempo para erradicarlas o porque la respuesta inmunitaria no reconoce las células tumorales quizás por un entorno inmunosupresor circundante, concluyendo así que una determinación temprana de los cambios en los niveles de TIL durante la quimioterapia podría ser útil como un sustituto temprano de la resistencia a la quimioterapia y podría ofrecer la posibilidad de un cambio prematuro a tratamientos de segunda línea.<sup>27</sup>

Al analizar la sobrevida global y libre de enfermedad se observó que las pacientes que no tuvieron cambios en los niveles de TIL fueron las que presentaron mayor supervivencia. Si bien en el análisis univariado el cambio de los niveles de TIL se asoció a mayor riesgo de recurrencia de enfermedad, en el análisis multivariado no constituyó una variable independiente. A diferencia de estos resultados, Denkert y col. observaron que las pacientes con concentraciones de TIL aumentadas tuvieron una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global significativamente más largas que las que disminuyeron los niveles, sin embargo, al incluir otras variables en el análisis multivariable, la asociación también dejó de ser significativa.<sup>10</sup>

Estudios de inmunotinción para discriminar las células inmunes permitirán aclarar el efecto antitumoral de la quimioterapia a través del sistema inmune y su implicancia en el pronóstico de las pacientes.

## CONCLUSIÓN

Luego de la quimioterapia neoadyuvante las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado experimentan disminución de los niveles de TIL o ausencia de cambios en los mismos, sin embargo los tumores HER 2 positivo muestran aumento de los niveles de TIL. Al contrastar los resultados con la bibliografía disponible, los datos son controvertidos sobre el valor pronóstico de los cambios de TIL en el manejo de las pacientes. Se propone realizar investigación de los mismos de forma multicéntrica y prospectiva para obtener resultados más concluyentes.

## REFERENCIAS

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Pre operative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102. ◀
2. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. 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(22): 4224-4237. ◀
3. Mayer EL, Carey LA, Burstein HJ. Clinical trial update: implications and management of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(5): 110. ◀
4. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11(6): 574-589. ◀
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2483-2493. ◀
6. Esserman LJ, Berry DA, Cheang MCU, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in Neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132 (3): 1049-1062. ◀
7. Andre F, Dieci MV, Dubsy P, et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer, *Clin. Cancer Res* 2013; 19 (1): 28-33. ◀
8. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell* 2015; 28 (6): 690-714. ◀
9. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 611-8. ◀
10. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 40-50. ◀◀◀◀
11. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1354-1360. ◀
12. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPI breast cancer* 2021; 7(1): 150. ◀
13. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an international TILs working group 2014. *Ann. Oncol* 2015; 26 (2): 259-271. ◀◀
14. Demaria S, Volm MD, Shapiro RL, et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy, *Clin. Cancer Res* 2001; 7 (10): 3025-3030. ◀
15. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77 (2): 181-185. ◀
16. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, editors. *Systemic pathology: the breast*. 3rd ed., Vol. 13. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. pp. 365-84. ◀
17. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67 (2): 93-99. ◀
18. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (2): 16-25. ◀◀
19. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (16): 5367-5374. ◀
20. Houssami, N, Macaskill, P, von Minckwitz, G, Marinovich ML, Mamounas, E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response

to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48 (18): 3342–3354. ◀

21. Loi S, Sirtaine N, Piette F. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7): 860-867. ◀

22. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 105-113. ◀

23. Hamy AS, Bonsang-Kitzis H, De Croze D, et al. Interaction between Molecular Subtypes and Stromal Immune Infiltration before and after Treatment in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (22): 6731-6741. ◀

24. Park, YH., Lal, S., Lee, JE. et al. Chemotherapy induces dynamic immune responses in breast cancers that impact treatment outcome. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 6175. ◀

25. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30 (2): 236-242. ◀

26. Ali HR., Dariush A, Provenzano E, et al. Computational pathology of pre-treatment biopsies identifies lymphocyte density as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 21. ◀

27. Hamy AS, Pierga JY, Sabaila A, et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (9): 2233-2240. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Felicitaciones por el trabajo. ¿La presencia de TILs muy bajos, 5-8%, contraindicaría una quimioterapia de entrada? ¿Podríamos homologar un TIL muy bajo a un luminal A, por ejemplo, fuertemente receptores positivos?

**Dr. Martel Bustamante:** Fundamentalmente en los luminales, es de los tumores en que la evaluación de los TILs es donde menos está documentada su implicancia de valor pronóstico. No es tanto con los triple negativos, HER2+ donde tumores con TILs elevados tienen una mejor respuesta al tratamiento. Los TILs bajos podrían resultar en una pobre respuesta al tratamiento pero todavía los resultados son controvertidos con los luminales.

**Dr. Cassab:** ¿En la experiencia de ustedes, las pacientes que tenían TILs muy bajos de entrada, tuvieron respuesta al tratamiento?

**Dr. Martel Bustamante:** En las pacientes con tumores luminales tuvimos el 26% de respuesta patológica completa y eso fue lo que llamó la atención, a diferencia de lo que ocurre normalmente.

**Dr. Bustamante:** Un dato observacional, me llamó la atención la cantidad de estadios avanzados en los que hicieron 80% de mastectomías. Son muchos estadios avanzados.

**Dr. Martel Bustamante:** La mayoría de nuestras pacientes son estadios avanzados, exactamente el mismo problema que se venía comentando hasta hace rato. Generalmente la indicación de neoadyuvancia es mandatoria en estas pacientes, que muchas veces, sobre todo aquellas de pueblos originarios, no cumplen.

**Dr. Bustamante:** ¿Los TILs los tienen en la biopsia, en la Core?

**Dr. Martel Bustamante:** Sí, en la biopsia incisional o la Core.

**Dr. Bustamante:** Igual es un dato más, porque en realidad no le van a implementar un tratamiento distinto de ninguna manera porque tengan los TILs altos o bajos.

**Dra. Fabiano:** ¿Los TILs del 2010 estaban evaluados o tuvieron que volver a revisarlos?

**Dr. Martel Bustamante:** Se revisaron los TILs desde el 2017 para atrás. Del 2017 en adelante en mi hospital estaban informados si era un tumor rico en TILs o pobre infiltrado en TILs, no con el porcentaje, entonces se revisaron todos los datos y se les colocaron los porcentajes.

**Dr. Cassab:** Muchas gracias Dr. Martel Bustamante.

## Diferencias en las características demográficas y tumorales de CM HER 2+ entre pacientes <70 vs ≥70 años.

A. Boixart<sup>1</sup>, M.P. Dallochio<sup>1</sup>,  
A. Camargo<sup>2</sup>, F.L. Bianchi<sup>3</sup>,  
R.E. Castaño<sup>4</sup>

### RESUMEN

A medida que aumenta la expectativa de vida, se diagnostica un número cada vez mayor de cáncer de mama en mujeres de edad avanzada. En pacientes jóvenes con cáncer de mama HER 2+ las características demográficas, tumorales y su tratamiento se han dilucidado ampliamente, no sucede lo mismo en cuanto al manejo correcto del CM en mujeres de edad avanzada. El objetivo de esta investigación fue comparar las características demográficas, tumorales y respectivos tratamientos en pacientes con CM HER 2+ para evaluar su relevancia en una población que envejece y si existe subtratamiento dentro de nuestra población ≥70 años. En nuestro análisis obtuvimos como resultado que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante solamente 29 de 44 pacientes con criterios de realizarlo. Esto queda mayormente representado por el grupo ≥70 años donde 2 de 12 pacientes realizaron quimioterapia neoadyuvante. El cáncer de mama HER 2+ en pacientes en edad avanzada sigue siendo un cáncer agresivo, que reclama tanta atención como la que ocurre en pacientes más jóvenes, lo que justifica igual grado de intervención.

Hospital Alemán  
Servicio Ginecología Oncológica/Mastología

1 Fellow Ginecología Oncológica y Mastología,  
Hospital Alemán.

2 Jefe Sección Mastología, Hospital Alemán.

3 Jefe Servicio Ginecología, Hospital Alemán

4 Jefe Departamento Quirúrgico, Hospital Alemán.

Correo electrónico:  
boixart@hospitalaleman.com

## Palabras Clave

Cáncer de mama HER 2+, adultos mayores, Características demográficas y tumorales, Subtratamiento cáncer de mama.

## ABSTRACT

As life expectancy increases, an increasing number of breast cancers are being diagnosed in older women. In younger patients with HER2+ breast cancer, the demographic and tumor characteristics and their treatment have been widely elucidated, but this is not the case with regard to the correct management of BC in older women. The aim of this investigation was to compare demographic, tumor characteristics and respective treatments in patients with HER 2+ BC to evaluate their relevance in an aging population and whether there is undertreatment within our population  $\geq 70$  years. In our analysis, only 29 of 44 patients eligible for neoadjuvant chemotherapy underwent this procedure. This is mainly represented by the  $\geq 70$  years group, where 2 of 12 patients underwent neoadjuvant chemotherapy. HER 2+ breast cancer in older patients remains an aggressive cancer that requires as much attention as that occurring in younger patients, justifying the same degree of intervention.

## Key words

HER 2+ breast cancer, older adults, demographic and tumor characteristics, breast cancer undertreatment.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el carcinoma más frecuente a nivel mundial y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo. Según el reporte 2020 del IARC (International Agency for Research on Cancer) se produjeron 2.261.419 de casos nuevos/año, lo que implicó 684.996 muertes.<sup>1</sup> En Argentina los números marcan la misma tendencia, donde se diagnostican 19.386 casos nuevos y fallecen 5.645 mujeres por año.<sup>2,3</sup>

Vemos un aumento de la expectativa de vida a nivel mundial, sobre todo en países desarrollados y en la población femenina. Entendiendo que la edad es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama nos encontramos hoy en día con una incidencia de

cáncer de mama a nivel mundial en mujeres mayores de 70 años de 506.710 mujeres y 241.866 muertes anuales.<sup>1,4,5</sup>

A medida que mejoran y evolucionan los desarrollos tecnológicos enfocados en el cuidado de la salud, este grupo etario se sigue incrementando. En EE. UU, se espera que para el 2030 las mujeres mayores de 70 años con CM pasen del 22% actual a 35%.<sup>4,5,7</sup> Hay una mayor mortalidad por cáncer en esta franja etaria en comparación con las pacientes jóvenes. Esto establece una disparidad de salud importante que podría explicarse por presentación avanzada, retraso en el diagnóstico, subtratamiento, deterioro de la función orgánica y presencia de múltiples morbilidades.<sup>6</sup>

Las mujeres mayores son excluidas en la mayor parte de los estudios clínicos. Solo un 3% de las mayores de 70 años se encuentran incluidas dentro estudios prospectivos donde se analizan nuevas terapéuticas para el cáncer de mama.<sup>8-10</sup>

El porcentaje de pacientes de edad avanzada con subtipos agresivos, tanto triple negativo como HER 2+ es muy similar al descrito en pacientes menores de 70 años.<sup>11,12</sup>

Las adultas mayores con cáncer de mama muchas veces son subtratadas.<sup>13,14</sup> Se ha propuesto que la esperanza de vida y las comorbilidades deben guiar las decisiones de tratamiento en cada paciente, porque una paciente de 70 años sin comorbilidades tiene una esperanza de vida de aproximadamente 15 años y por lo tanto, debe recibir un tratamiento de vanguardia para esta patología.<sup>15,16</sup>

Alrededor de 15-20% de todos los casos de CM sobre expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2). La sobre expresión de HER 2 en el CM se caracteriza por una evolución más agresiva y peor pronóstico en ausencia de tratamiento. La activación de HER 2 ocurre a través de la dimerización con otras proteínas de la familia, desencadenando múltiples vías posteriores necesarias para la proliferación anormal de células cancerígenas.<sup>17-19</sup> En este subtipo tumoral, el manejo en base a quimioterapia tanto adyuvante como neoadyuvante y agentes anti-HER2 ha cambiado la evolución, mejorando tanto la sobrevida libre de enfermedad como la sobrevida global.<sup>20</sup>

El conocimiento disponible de los parámetros clínico patológicos en pacientes < 70 años proporciona una base sólida para la estimación de riesgo y la realización de propuestas de tratamiento. Para poder transpolar estos datos a pacientes ≥70 años nos faltan algunos parámetros claves y muchas veces individuales, como el estado funcional, la expectativa de vida, los riesgos y beneficios de la terapéutica aplicada, las posibles barreras del tratamiento y las preferencias de la paciente.

El objetivo primario de esta investigación es comparar las características clínico patológicas de pacientes < 70 años vs. ≥ 70 años con CM HER2+ para evaluar su relevancia y con ello un mejor manejo en una población que envejece. Como objetivo secundario nos planteamos determinar si dentro de nuestra población ≥ 70 años existe subtratamiento.

### OBJETIVO

El objetivo primario de esta investigación es comparar las características clínico patológicas de pacientes < 70 años vs. ≥ 70 años con CM HER2+ para evaluar su relevancia y con ello un mejor manejo en una población que envejece. Como objetivo secundario nos planteamos determinar si dentro de nuestra población ≥ 70 años existe subtratamiento.

### MATERIALES Y MÉTODO

Este es un estudio retrospectivo, descriptivo, el cual se llevó a cabo en el Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. Se seleccionó, de un total de 1.391 pacientes con cáncer de mama, la población perteneciente únicamente a HER 2+, durante el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2020.

Los datos fueron obtenidos del archivo de historias clínicas digitalizadas de pacientes tratadas en el Servicio de Mastología del Hospital Alemán. Los mismos fueron organizados en una tabla Excel de múltiples entradas.

Al total de pacientes HER 2+ se las dividió en dos grupos de acuerdo a su edad, por un lado, las pacientes menores de 70 años y en otro grupo, las pacientes de 70 años o más. Se consideró la edad al momento del diagnóstico.

Se consideró pacientes HER 2+ según determinación guía ASCO/CAP 2013<sup>21</sup> (Cuadro 1).

*Cuadro 1. Manual operativo de anatomía patológica del cáncer de mama / María Viniegra; et.al. - 3a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2014.*

Intensidad	Membrana	% células	Resultado
+++	Completa	> 10%	Positivo (3+)
-/+	Incompleta	≤ 10%	Negativo (0-1+)
+ / ++	Completa / Incompleta	> 10%	Dudoso (2+)
+++	Completa	≤ 10%	Dudoso (2+)
+++	Basolateral	> 10%	Dudoso (2+)

En caso de resultado equívoco (2+), se realizaron técnicas de hibridación in situ, en nuestros casos FISH (hibridación in situ por inmuno fluorescencia), considerando positivo que el FISH tenga  $>2.2$  copias.<sup>22</sup>

Se analizó cuáles fueron su mediana de edad, estatus menopáusico, embarazo actual y subpoblación menor de 40 años.

Las variables tenidas en cuenta fueron los siguientes:

- Tipo y grado histológico.
- Estado de los Receptores de Estrógeno (RE) y Progesterona (RP), considerando receptor positivo a aquella marcación  $\geq 1\%$ .<sup>23</sup>
- Ki67 determinado por inmunohistoquímica y expresando su resultado en porcentaje.
- Presencia de invasión linfovascular (ILV), carcinoma ductal in situ (CDIS) asociado y su respectivo grado.
- Afectación ganglionar.
- Presencia de metástasis al inicio del diagnóstico valoradas por tomografía o centellograma óseo según corresponda el caso y confirmadas mediante punción y análisis histopatológico.
- Tamaño tumoral por ecografía mamaria y en pieza quirúrgica, medido en milímetros, divido en tres grupos: menor de 20 mm, entre 20 y 50 mm, más de 50 mm.
- Forma de presentación a través de los estudios por imágenes (nódulo/microcalcificaciones).
- Tipo de tratamiento quirúrgico que se realizó en cada paciente, ya sea cuadrantectomía o mastectomía. Cual fue el manejo de la axila, técnica de ganglio centinela o linfadenectomía y a cuantas pacientes se les realizó reconstrucción mamaria inmediata (RMI) posterior a mastectomía.
- Se analizó la solicitud de resonancia magnética mamaria, la realización de neoadyuvancia y de estas cual fue el grupo con respuesta patológica completa (RPC), cuales realizaron asesoramiento genético oncológico y con ello el estudio de diferentes mutaciones a través de paneles genéticos.
- Además dentro de la población que realizó adyuvancia se valoró que cantidad de pacientes tuvieron efectos adversos grado 3 (aplasia medular, hipertensión, reacción alérgica, cardiotoxicidad, neuropatía periférica) relacionados con la quimioterapia y cuáles de estas pacientes tuvieron que suspender el tratamiento a causa de cardiotoxicidad generada por trastuzumab.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue comparar las características demográficas, tumorales y su respectivo tratamiento entre pacientes con CM HER 2+ < 70 años vs. ≥ 70 años utilizando la prueba de chi-cuadrado para las medidas. Para todos los análisis, los valores de p fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos si los valores de p eran <0,05.

## RESULTADOS

En el periodo 2010-2020, en nuestra institución, se diagnosticaron un total de 1.391 pacientes con CM. La subpoblación con CM HER 2+ obtenido fue de 7,98% (n=111), siendo las pacientes menores de 70 años 80,18% (n= 89) y las pacientes de 70 años o más 19,82% (n= 22). Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con CM Her2+ <70 y ≥70 años.

Características	<70 años	≥70 años	n=111
Pacientes	89 (80,18%)	22 (19,82%)	
Mediana de edad	50 años	72 años	
Promedio de edad	49,45	73,27	
<40 años	15 (13,51%)	-	
Menopausicas	36	22	
Embarazadas	1	-	

Se expone en la Tabla 2 las diferentes características tumorales de las 111 pacientes con CM HER 2+.

Como se aprecia en la Tabla 2, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las principales características tumorales.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la forma de presentación a través de los estudios por imágenes. Encontramos imagen nodular en 61/89 (68,50%) de las pacientes menores de 70 años y 16/22 (72,73%) de las mayores (p= 0,872). La restante forma de presentación fue las microcalcificaciones, encontradas en 28/89 (31,50%) y 6/22 (27,27%) de las menores y mayores de 70 (p=0,778).

Tabla 2. Características tumorales de pacientes con CM Her2+ <70 y ≥70 años.

Características	<70 años	≥70 años	p=
<b>Tipo Histológico</b>			
Ductal	81 (91,01%)	20 (90,91%)	0.997
Lobulillar	2 (2,25%)	-	0.482
Ductolobulillar	3 (3,37%)	2 (9,09%)	0.275
Otros	3 (3,37%)	-	0.390
<b>Grado Histológico</b>			
GH 1	-	-	-
GH 2	40 (44,94%)	8 (36,40%)	0.640
GH 3	49 (55,06%)	14 (63,60%)	0.706
<b>ILV</b>	17 (19,10%)	1 (4,50%)	0.142
<b>Ki67 %</b>			
Ki 67 >20%	73 (70,78%)	17 (77,27%)	0.808
Ki67 >30%	42 (47,19%)	13 (59,09%)	0.570
<b>Receptores Hormonales</b>			
RE-/RP-	43 (48,31%)	9 (40,91%)	0.703
RE-/RP+	4 (4,49%)	1 (5,88%)	0.992
RE+/RP-	8 (8,99%)	2 (9,09%)	0.989
RE+/RP+	34 (38,20%)	10 (45,45%)	0.686
<b>Afectación ganglionar</b>			
0	62 (69,66%)	20 (90,91%)	0.446
1-3	19 (21,35%)	2 (9,09 %)	0.262
>3	8 (8,99%)	0	0.163
<b>Debut Metastásico</b>			
Óseas	3	-	-
Hepáticas	1	-	-

Tabla 3. Cuadro comparativo de tamaños por imagenología de lesiones nodulares entre ambos grupos.

Con respecto a las imágenes nodulares se tuvo en cuenta su tamaño, como se resume en la Tabla 3.

Tamaño	<70 años	≥70 años	p
Tamaño promedio de lesiones nodulares	29,28mm	21,75mm	-
<2 cm	31 (50,80%)	8 (50,0%)	0.973
2 a 5 cm	23 (37,70%)	7 (43,75%)	0.772
>5 cm	7 (11,50%)	1 (6,25%)	0.577
TOTAL	61	16	0.872

**Tabla 4. Tamaño tumoral en pieza quirúrgica, fueron excluidas pacientes que realizaron neoadyuvancia y tuvieron RPC.**

Tamaño	<70 años n=73	≥70 años n=19	p
Tamaño Tumoral promedio	17,99mm	20,30mm	
<2 cm	57 (78,08%)	10 (50,0%)	0.292
2 a 5 cm	13 (17,81%)	10 (50,0%)	0.031
>5 cm	3 (4,11%)	-	0.366
TOTAL	73	20	-

El tamaño tumoral también fue evaluado en la totalidad de las piezas quirúrgicas, de las cuales se excluyeron las pacientes que realizaron neoadyuvancia y tuvieron respuesta patológica completa (RPC), como se muestra en la Tabla 4.

En el grupo de pacientes  $\geq 70$  años, no hubo ningún caso con tamaño tumoral mayor a 5 cm, pero dentro del rango de tamaño tumoral entre 2 a 5 cm hubo 10 pacientes, de las cuales ninguna recibió neoadyuvancia; solo a una de ellas se le ofreció y la paciente no accedió.

En menores de 70 años con tamaño tumoral mayor a 5 cm, identificamos 3 pacientes, las cuales realizaron neoadyuvancia y tuvieron respuesta parcial. Con tamaño tumoral entre 2 a 5 cm, hubo 13 pacientes, de las cuales 8 realizaron neoadyuvancia sin llegar a RPC.

**Tabla 5. CDIS, carcinoma ductal in situ. Presencia de CDIS asociado y su respectivo grado.**

CDIS	<70 años	≥70 años	p
Alto grado	50 (86,20%)	16 (94,12%)	0.825
Intermedio	8 (13,80%)	1 (5,88%)	0.424
Bajo	-	-	
TOTAL	58 (65,17%)	17 (77,27%)	0.639

Podemos apreciar en la Tabla 5 la información obtenida de la pieza quirúrgica sobre la presencia de carcinoma ductal in situ (CDIS) asociado y su respectivo grado.

**Tabla 6. Tratamiento quirúrgico recibido, cantidad de pacientes con reconstrucción mamaria inmediata postmastectomía y manejo axilar.**

Cirugía	<70 años	≥70 años	p
Cuadrantectomía	50 (56,18%)	15 (68,18%)	0.608
Mastectomía	39 (43,82%)	7 (31,82%)	0.498
Reconstrucción Mamaria Inmediata	15 (38,46%)	2 (28,57%)	0.728
Ganglio Centinela	45 (50,56%)	18 (86,36%)	0.187
Linfadenectomía	44 (49,44%)	3 (13,64%)	0.034

En cuanto al tratamiento quirúrgico que se realizó en cada paciente, el manejo de la axila y a cuantas pacientes se les realizó reconstrucción mamaria inmediata (RMI) posterior a mastectomía, puede verse en la Tabla 6.

Otro factor importante a analizar en ambos grupos de pacientes es la indicación de neoadyuvancia y la respuesta a la misma. De acuerdo a los datos del archivo digitalizado de historias clínicas encontramos que fue indicada a 32 pacientes, 29 eran menores de 70 años (32,58%) y 3, mayores de 70 años (13,64%). Dos pacientes de la población más joven y 1 de las adultas mayores, no aceptaron dicho tratamiento.

Se consideró que cumplían criterios de realizar neoadyuvancia 35,95% (32/89) de las menores de 70 y 54,54% (12/22) de las mayores. De las pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante, la realizaron efectivamente 84,37% (27/32) y 16,67% (2/12) de las menores y mayores de 70 años, respectivamente ( $p=0,030$ ). Se obtuvo RPC en 59,26% (16) y 100% (2) de los mencionados grupos ( $p=0,614$ ). Los tratamientos más frecuentemente utilizados fueron doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel con trastuzumab y docetaxel, carboplatino con trastuzumab y pertuzumab.

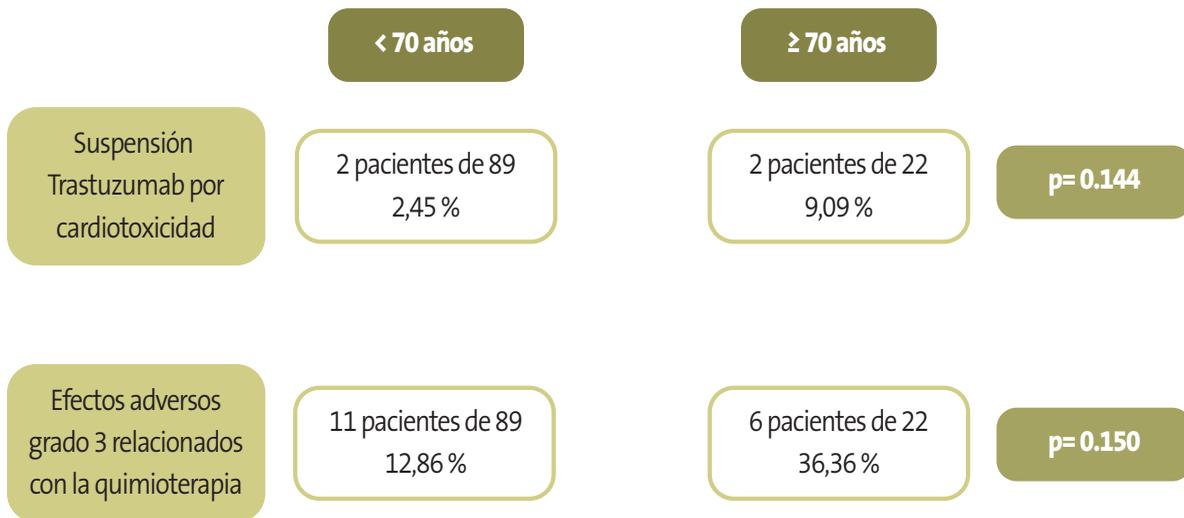
Pacientes con criterios de neoadyuvancia a las cuales no se les realizó:

- < 70 años: 5 pacientes. A dos se ofreció y no aceptaron y las tres restantes no realizaron dado el año de diagnóstico (2010-2011).

-  $\geq$  70 años: 10 pacientes. A una se ofreció y no aceptó, en otra el año de diagnóstico fue 2010-2011 y las ocho restantes no tiene un claro motivo.

También se discriminó entre ambos grupos las pacientes que durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia tuvieron efectos adversos grado 3 (toxicidad hematológica, hipertensión arterial, reacciones alérgicas, cardiotoxicidad y neuropatía periférica) y cuales tuvieron que suspender trastuzumab por presentar cardiotoxicidad severa.<sup>24,25</sup> Como muestra el Gráfico 1, las dos pacientes < 70 años a las cuales se les suspendió trastuzumab tenían 59 y 62 años, no habían realizado neoadyuvancia y no tenían enfermedad cardiaca previa. En el grupo de  $\geq$  70 años, las dos pacientes que suspendieron tenían 72 y 73 años, no habían realizado neoadyuvancia, ambas con diagnóstico y tratamiento para hipertensión arterial durante los últimos 4 años.

Gráfico 1: Muestra a que cantidad de pacientes se suspendió Trastuzumab como adyuvante por causar cardiotoxicidad severa y cuantos pacientes tuvieron efectos adversos grado 3 ocasionados por la quimioterapia adyuvante.



Con respecto a los efectos adversos grado 3, ninguna de las pacientes requirió la suspensión definitiva del tratamiento adyuvante, en la mayoría de los casos llevó a reducción de dosis o a suspender parcialmente el tratamiento. La quimioterapia adyuvante más frecuentemente utilizada fue doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel con trastuzumab. De las 11 pacientes menores de 70 años, dos tuvieron reacciones alérgicas, seis toxicidad hematológica, dos hipertensión arterial y una cardiotoxicidad. En el grupo de mayores de 70 años, una presentó neuropatía periférica, dos cardiotoxicidad y tres toxicidad hematológica.

Se analizó cuantas pacientes cumplían con criterios de asesoramiento genético oncológico (AGO) según NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>26</sup>:

- < 70 años: 17 de 89 pacientes = 19,10%.

- ≥ 70 años: 2 de 22 pacientes = 9,09%.

Todas las pacientes que tenían indicación de AGO, lo efectuaron. De las pacientes menores de 70 años, 15 de ellas lo realizaron por ser menores de 40 y las dos restantes, por presentar antecedentes familiares oncológicos de primer grado. En cuanto a las mayores de 70, una tenía antecedentes familiares y otra pertenecía a etnia judía Askenazí. En todas las pacientes se realizó test para búsqueda de mutación en genes BRCA1-2. En ninguno de los dos grupos se halló mutación genética.

Según la última actualización del *American College of Radiology* (ACR)<sup>27</sup> algunos de los criterios para solicitar resonancia magnética mamaria son: screening en pacientes de alto riesgo, estadificación,

evaluación del status axilar, pacientes que van a realizar neoadyuvancia y evaluación de prótesis mamaria. En nuestro estudio se recurrió a este método imagenológico en 18 mujeres menores de 70 años (20,22%) y en 1 (4,54%) de las mayores de 70 años ( $p=0,124$ ).

## DISCUSIÓN

Las características demográficas y tumorales de nuestra cohorte son similares a las publicadas mundialmente. En nuestro estudio obtuvimos una menor proporción de pacientes con CM HER 2+, 7,98% contra 15-20% que es lo publicado a nivel mundial.<sup>17</sup>

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de linfadenectomías realizadas entre ambos grupos de pacientes. Esta diferencia se explica por varios motivos. En primer lugar tenemos a las pacientes con ganglio positivo que recibieron neoadyuvancia, las cuales en su mayoría fueron sometidas a linfadenectomía axilar. Mas allá de trabajos como ACOSOG Z1071, SENTINA y SN FNAC publicados entre 2013 y 2015, la técnica de ganglio centinela posterior a neoadyuvancia comenzó a estandarizarse en nuestra institución a partir del año 2018 sufriendo modificaciones hasta la actualidad. En el resto de las pacientes se realizó linfadenectomía por no haber conseguido una respuesta patológica completa.<sup>28-30</sup> En segundo lugar, en el caso de pacientes que no realizaron neoadyuvancia la linfadenectomía se indicó por no cumplir con criterios del estudio ACOSOG Z0011.<sup>31</sup>

No hubo diferencias significativas en cuanto al compromiso axilar en los dos grupos de paciente ( $p=0,100$ ).

Un aspecto a destacar de nuestro trabajo es la cantidad de pacientes mayores de 70 años con tamaño tumoral entre 2 y 5 cm que no realizaron neoadyuvancia ( $n=10$ ) (Tabla 4). Dentro de nuestra institución se comenzó a utilizar neoadyuvancia con quimioterapia y trastuzumab a principio del 2012. La utilización de doble bloqueo anti HER2 (trastuzumab con pertuzumab) con quimioterapia neoadyuvante, fue a partir del 2015.

Según la evidencia actual, sabemos que se debe considerar neoadyuvancia en tumores mayores a 2 cm, ganglio linfático positivo o carcinoma inflamatorio, todos con sobreexpresión o amplificación de HER 2.<sup>32</sup> Los objetivos del tratamiento son: alcanzar respuesta patológica completa como predictor de mejor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG), aumentar la probabilidad de

cirugía conservadora de la mama en lugar de mastectomía y evaluar la sensibilidad del tumor a la quimioterapia.

En nuestro análisis, obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa entre la población menor y mayor de 70 años con indicación de tratamiento neoadyuvante que no lo recibió efectivamente ( $p=0,031$ ). En el grupo de pacientes añosas que no realizaron neoadyuvancia (10 casos), a una de ellas se le ofreció y no accedió, en otra el año de diagnóstico fue 2010-2011 y en las 8 restantes, no hay un claro motivo. Todas recibieron quimioterapia adyuvante. A 4 de estas pacientes se les realizó mastectomía y en dos casos linfadenectomía. Son este grupo de ocho pacientes mayores de 70 años las que consideramos se hubiesen beneficiado de quimioterapia neoadyuvante, previa valoración geriátrica integral realizada por gerontólogos especializados.

En 2010 se publica el estudio NOAH, en el cual se realizó quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab seguida de trastuzumab adyuvante versus quimioterapia neoadyuvante sola, en pacientes con CM HER 2+ localmente avanzado. En este estudio se comprobó que la adición de trastuzumab aumentó de 19 a 38% la proporción de mujeres que lograron una respuesta patológica completa.<sup>33</sup> Entre los trabajos que avalan el uso de neoadyuvancia en CM HER 2+ tenemos al estudio NEOSPHERE, en el cual las mujeres que recibieron la combinación pertuzumab con trastuzumab previo a la cirugía tuvieron una tasa de respuesta patológica completa de 17,8% mayor que aquellas que recibieron la terapia basada solo en trastuzumab.<sup>34</sup> A finales del 2013 se publicó el estudio TRYPHAENA, el cual se llevó a cabo para evaluar la tolerabilidad cardíaca de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes administrados con regímenes de quimioterapia estándar que contienen antraciclinas o sin antraciclinas en CM HER 2+.<sup>35</sup> Esto llevó a la aprobación de pertuzumab en octubre 2013 por la FDA (U.S Food and Drug Administration). En Argentina, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) lo aprobó para este uso a principios del 2015. Con lo cual las pacientes que se beneficiaron de esta terapéutica fueron las diagnosticadas a partir del 2015.

Con respecto al tratamiento adyuvante recibido, al 100% de las pacientes se le indicó trastuzumab dentro de la terapéutica. Hoy en día, y con nuevos estudios publicados, estamos autorizados a indicar como terapia adyuvante pertuzumab con trastuzumab en pacientes seleccionadas. El estudio reciente que marco nuevos lineamientos para estas pacientes fue el APHINITY, en cual se investigó si pertuzumab, cuando se agrega a trastuzumab adyuvante y quimioterapia,

mejora los resultados entre pacientes con CM temprano HER 2+. Se evidenció que Pertuzumab mejoró significativamente las tasas de SLE en pacientes con axila positiva.<sup>36</sup>

La controversia sobre el screening mamario en la tercera edad implica mayor probabilidad de diagnóstico en estadios avanzados.<sup>3</sup> Dentro de nuestra población no es un dato que sea significativo, ya que este grupo de pacientes continúa sus controles anuales de forma regular.

Si bien los adultos mayores representan una parte importante de los pacientes con CM, todavía existen pocas pautas estandarizadas sobre la mejor manera de tratar y evaluar a esta población. Es por ello que el Institute of Medicine, el *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y el Cancer and Aging Research Group han definido bien la brecha de conocimiento en el cuidado de estas pacientes mayores y recalcan la necesidad de mayores esfuerzos en la investigación.<sup>8,37,38</sup>

Si bien las personas mayores con CM tienen un mayor riesgo de efectos secundarios y mortalidad relacionada con el tratamiento, el tratamiento insuficiente a cualquier edad está relacionado con malos resultados.

Independientemente del subtipo de CM y del pronóstico, las pacientes mayores de 70 años no siempre reciben el tratamiento adecuado.<sup>39,40</sup> La evaluación inadecuada de la edad funcional, así como la falta de datos disponibles en adultos mayores con cáncer contribuyen a esta disparidad. Es importante que los pacientes y sus cuidadores definan claramente los objetivos del tratamiento con su mastólogo y oncólogo, junto con los posibles efectos secundarios ocasionados. De allí el concepto de edad funcional nombrado anteriormente, este es diferente para cada paciente. Por ejemplo, una persona de 75 años puede ser muy independiente y activa, mientras que otra con la misma edad cronológica puede estar confinada en su casa y necesitar asistencia diaria. La forma en que el tratamiento del CM afecta a la paciente individual dependerá en gran medida del estado funcional. La incorporación de algunos conceptos básicos de la evaluación geriátrica en la práctica podría evaluar mejor a las pacientes mayores y guiar tanto el tratamiento como la atención.

Hoy en día hay una fuerte corriente hacia una evaluación geriátrica para casi todas las pacientes mayores con CM y es especialmente importante para aquellas mujeres en las cuales se considera quimioterapia. Para poder llevarla a cabo se necesita de más profesionales especializados tanto en geriatría como en oncología de adultos mayores.<sup>41-43</sup>

Es por estos puntos repasados que se necesitan de pautas de tratamientos adecuadas para adultos mayores con CM y más estudios sobre como los estándares de atención afectan a esta población. Recientemente la European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) en conjunto con la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) publicaron una actualización sobre el manejo de pacientes mayores con CM, siendo la anterior del 2012. En esta nueva actualización hacen hincapié en que el tratamiento del CM en esta población es un desafío porque la enfermedad es muy heterogénea y no hay pruebas suficientes específicas para los adultos mayores. También en que la toma de decisiones no debe basarse únicamente en la edad, sino que debe incluir evaluaciones geriátricas además de una cuidadosa consideración de la esperanza de vida, los riesgos competitivos de mortalidad y las preferencias del paciente. Estas pautas se ampliaron para incluir calculadoras de predicción de toxicidad de quimioterapia, consideraciones culturales y sociales, imágenes de vigilancia, detección genética, perfiles de expresión génica, opciones de tratamiento sistémico neoadyuvante, medicamentos modificadores de huesos, terapias dirigidas y atención de apoyo. Se actualizaron las recomendaciones sobre evaluación geriátrica, carcinoma ductal in situ, tamizaje, terapia endocrina primaria, cirugía, radioterapia, terapia sistémica adyuvante y cáncer de mama secundario.<sup>44</sup>

## CONCLUSIÓN

En nuestro análisis se puso de manifiesto las diferentes tomas de conducta de acuerdo a la edad de las pacientes, en donde obtuvimos como resultado que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante solamente 29 de 44 pacientes con criterios de realizarlo. Esto queda mayormente representado por el grupo de mayores de 70 años, donde 2 de 12 pacientes con indicación, realizaron quimioterapia neoadyuvante. El cáncer de mama HER 2+ en pacientes en edad avanzada sigue siendo un cáncer agresivo, que reclama tanta atención como el que ocurre en pacientes más jóvenes, lo que justifica igual grado de intervención a la hora del diagnóstico, tratamiento quirúrgico, quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. La edad no debería ser el único factor a tener en cuenta a la hora de tomar una decisión. Deberíamos realizar una valoración geriátrica integral para decidir y continuar con el tratamiento más adecuado con mayor beneficio para nuestras pacientes. bién promover el trabajo interdisciplinario y en equipo de los agentes de salud.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2020. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base. International Agency for Research on Cancer 2020. ◀◀
2. Fattore G, Olivos A, Pastrana A. Mortalidad por cáncer en Argentina. – 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2023. ◀
3. Di Sibio, AJ. Efectividad del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama- 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018. ◀◀
4. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kuhn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2017; 86: 59–81. ◀
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7–34. ◀
6. Bagegni NA, Peterson LL. Age-related disparities in older women with breast cancer. *Adv Cancer Res* 2020; 146: 23–56. ◀
7. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009; 27(17):2758-65. ◀
8. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast* 2007;16(Suppl. 2):S159–65. ◀◀
9. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP: Participation in cancer clinical trials: Race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004; 291:2720-2726. ◀
10. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, et al. Improving the evidence base for treating older adults with cancer: American Society of Clinical Oncology statement. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3826–33. ◀
11. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):550–6. ◀
12. Taylor WC, Muss HB. Recent advances: adjuvant therapy for older women with breast cancer. *Cancer J* 2010;16(4):289–93. ◀
13. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2038–45. ◀
14. Du X, Goodwin JS. Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: findings from Medicare claims data. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1455–61. ◀
15. Muss HB. Coming of age: breast cancer in seniors. *Oncologist* 2010;15(5):57–65. ◀
16. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M, et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: a retrospective analysis of the arimidex, tamoxifen alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2011;1029(32):4266–72. ◀
17. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017; 389 (10087):2415–29 ◀◀
18. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905):707–12. ◀
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177–82. ◀
20. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 461-71. ◀
21. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):241-56. ◀
22. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):18-43. ◀
23. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty 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. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(7):e48-72. ◀

24. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1215–21. ◀
25. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1273–83. ◀
26. NCCN Guidelines Version 2.2022 Hereditary Cancer Testing Criteria. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf) ◀
27. Schoub PL. Understanding indications and defining guidelines for breast magnetic resonance imaging. *S Afr J Rdiol*. 2018;22(2). ◀
28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455-61. ◀
29. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18. ◀
30. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64. ◀
31. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(10):918-26. ◀
32. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1508-16. ◀
33. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch a, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84. ◀
34. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(1):25-32. ◀
35. Schneeweiss A, Chia S, Hickish, Harvey V, eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann of Oncol* 2013;24(9): 2278 –84. ◀
36. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–31. ◀
37. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis. Washington, DC, The National Academies Press, 2013 ◀
38. Barginear MF, Muss H, Kimmick G, Owusu C, Morozek E, Shahrokni A, et al: Breast cancer and aging: Results of the U13 conference breast cancer panel. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(1):1-6. ◀
39. Weiss A, Noorbakhsh A, Tokin C, Chang D, Blair SL. Hormone receptor-negative breast cancer: Undertreatment of patients over 80. *Ann Surg Oncol* 2013;20(10):3274-8. ◀
40. Strader LA, Helmer SD, Yates CL, Tenosfski PL. Octogenarians: Noncompliance with breast cancer treatment recommendations. *Am Surg* 2014; 80(11):1119-23. ◀
41. Guerard EJ, Deal AM, Williams GR, Jolly TA, Nyrop KA, Muss HB. Falls in older adults with cancer: Evaluation by oncology providers. *J Oncol Pract* 2015;11(6):470-4 ◀
42. Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts M. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist* 2014;19(10):1056-68. ◀
43. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al: International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24): 2595-603. ◀
44. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021;22(7):e327-40. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Queda a consideración el trabajo del Dr. Boixart.

**Dr. Hauszpigiel:** Felicidades para vos y todo el equipo porque el trabajo es muy completo y novedoso en cuanto a enfocarse especialmente en pacientes HER2+ y ver qué pasa en las mayores de 70 años. Me llamó la atención que mostraron una diferencia en cuanto a que las más jóvenes recibían más linfadenectomía y las mayores de 70 años más centinela. ¿Quisiera preguntarte cuál es la explicación de eso en cuanto a la conducta que ustedes tomaron y después otra pregunta al respecto es, el 100% de las pacientes mayores de 70 años recibieron aunque sea una biopsia de ganglio centinela, no consideraron a mayores de 70 años no operar la axila? ¿Si es así, fue porque querían hacer doble bloqueo o cuál fue el motivo?

**Dr. Boixart:** Hoy en día con algunas pacientes mayores de 70 años tenemos otras consideraciones y somos por ahí menos agresivos, pero dado el momento del diagnóstico no nos manejábamos de la misma manera, no teníamos la misma evidencia científica para el manejo de la axila. Con respecto a las linfadenectomías, era un grupo muy grande, también nos llamó la atención, eran 44 pacientes vs. 3 pacientes y muchas eran por la carga tumoral que tenían a nivel de la axila, algunas que habían realizado neoadyuvancia y no habían tenido respuesta patológica completa eran gran parte de ese grupo de pacientes y otras porque no cumplían con los criterios. Nos detuvimos bastante en ese grupo de 44 pacientes, pero era más que nada también por el momento. Hoy en día después de este trabajo nos replanteamos más que nada abarcar el grupo de pacientes mayores de 70 años, tener una especial consideración junto con un gerontólogo y dentro de nuestro grupo multidisciplinario sumamos también kinesiólogos, porque era algo que también estábamos viendo en las pacientes que por la fatiga, el cansancio, la falta de movilidad, vivir solas, no deambular o tener una vida seden-

taria, era eso lo que las llevaba a abandonar las terapéuticas o a decidir tratamientos en menos. También fuimos acercando al equipo a los médicos nutricionistas que ya formaban parte, pero los hicimos más partícipes porque vimos que eso era un gran déficit y dentro de las guías actuales era lo que faltaba para empujar y que las mayores tengan los mismos tratamientos que tienen las pacientes menores de 70 años.

**Dr. Cassab:** Felicidades por el trabajo, bastante completo. Hay algunas cositas que no se pueden discutir porque es tu casuística. Pero me llama la atención de que tuvieron un HER2 enriquecido, puro, 40% de los casos en pacientes mayores de 70 años. Cuando en líneas generales es el 20% para todas las pacientes, ustedes tuvieron un 40% a una edad un poquito más avanzada.

**Dr. Boixart:** Eso es así. Tanto ese ítem que Ud. enumera como el 8% total, lo hablamos con las patólogas. El servicio de patología tiene tanto controles internos como externos, se tomaron el trabajo también de revisar 5 muestras al azar por año de pacientes HER2+ tanto del 2010 para el 2020 para poder chequear si esto era así, pero nada, hicieron tanto un control interno como externo y sí, ese era el número.

**Dr. Cassab:** Después en un momento dijiste que los tumores entre 2 y 5 cm no recibieron neoadyuvancia. ¿En ese grupo, donde el tamaño tumoral era de 2 a 5 cm, no hubo ninguna paciente con triple negativo o HER2 puro, teniendo un 40%?

**Dr. Boixart:** Lo que presenté yo era únicamente HER2, o sea dentro del grupo de mi tabla se limitaba solamente a pacientes HER2, no había otro tipo de pacientes.

**Dr. Cassab:** ¿Dentro de ese grupo, de 2 a 5 cm que tenían de tamaño tumoral, ninguna tuvo HER2+, como para obviar la neoadyuvancia?

**Dr. Boixart:** Todas eran HER2+, no sé si me explico bien, todas las pacientes en ese grupo eran 100% HER2+.

**Dr. Cassab:** ¿Por qué ese grupo con tamaños tumorales tan grandes no recibieron neoadyuvancia?

**Dr. Boixart:** De las pacientes menores de 70 años clasificaban 32, de estas 27 recibieron neoadyuvancia, de las 5 restantes a 2 se les ofreció tratamiento y no aceptaron, a otras 2 pacientes no se les realizó quimioterapia neoadyuvante porque se habían diagnosticado una en el 2010 y la otra en el 2011. En esa época no se hacía neoadyuvancia. Son pacientes que hoy en día sí les hubiésemos hecho neoadyuvancia, pero dado el momento del diagnóstico no se hizo, por eso me quedaron 27 de 32.

**Dr. Cassab:** Yo lo que quería saber es si las tuvieron en cuenta porque había alguna comorbilidad especial o una diferencia de acuerdo con el grupo etario mayor de 70 años.

**Dr. Boixart:** No encontramos factores clínicos de comorbilidades en las pacientes como causales del impedimento, nos detuvimos mucho en esas 8 pacientes mayores de 70 años a las cuales no se indicó neoadyuvancia y no encontramos que haya sido por comorbilidad, porque cuando veíamos el interrogatorio de la paciente y las preguntas que hacíamos de rutina no encontrábamos el factor determinante.

**Dr. Cassab:** Yo trabajo en un hospital donde atendemos adultos mayores. En alguna época a mayores de 70 años prácticamente no se les hacía el tratamiento sistémico y hoy cada vez son más las pacientes que se tratan igual, por eso me llamaba la atención estas diferencias que tenían ustedes. Esto otro no es una crítica, pero me llamó la atención también ¿Cuál fue el criterio de asesoramiento genético para las pacientes mayores de 70 años?

**Dr. Boixart:** Las pacientes a las que les pedimos, algunas cumplían criterios, eran judías Askenazi, otras por rama familiar, o sea antecedentes de ha-

ber tenido su hija o su hermana o más de tres cánceres en la familia, en ese caso lo solicitábamos. Esto fue más que nada en el último tiempo. En los primeros 4 o 5 años del estudio, del 2010 al 2014 se hizo un poquito más. Entiendo la pregunta a lo que va porque no es tan frecuente que haya una mutación HER2. La población que atendemos en el hospital generalmente viene con un poco más de conocimiento a la hora del diagnóstico, por ahí son pacientes o que hacen una neoadyuvancia y en todo ese transcurso consumen información, no digo que se pida de gusto, pero a veces encontramos criterios y por ahí somos un poquitos más laxos y los solicitamos.

**Dr. Cassab:** La última pregunta, para ver si vos lo podés resumir, porque esto es bueno que cuando uno hace un trabajo le pone un título y también objetivos, luego en las conclusiones esos objetivos se reflejen. El título de tu trabajo es: "Diferencias entre los factores pronósticos de cáncer de mama HER2+ en menores y mayores de 70 años". Entonces ¿Cuál fue la conclusión del trabajo? ¿Cuál fue la diferencia entre los dos grupos etarios?

**Dr. Boixart:** La principal diferencia es que realizamos un subtratamiento en pacientes mayores de 70 años, analizando los últimos 10 años del paciente. Porque las características, tanto tumorales como inmunohistoquímicas, no arrojaron diferencias, más allá de que en un grupo hay pocos pacientes, porque el n es muy bajo en pacientes mayores de 70 años, pero nos pudimos dar cuenta que las subtratamos, considerando que al decir subtrato tengo que hablar de sobrevida. Le dimos menor tratamiento o el mejor tratamiento que se encontraba al alcance no se lo dimos a esas pacientes. Generalmente basándonos por la edad y no analizando en forma global a todas las pacientes y teniendo todas las características que enumeré previamente.

**Dr. Cassab:** O sea que ese subtratamiento fue específicamente por la edad.

**Dr. Boixart:** Sí, porque el resto de las características tumorales no nos llevaron a eso, ni tamaño, ni inmunohistoquímica, ni nada.

**Dr. Camargo:** Hago un comentario a tu pregunta que es la clave y el motivo por el cual presentamos el trabajo. Me pareció muy bueno que introduzcas diciendo que, por ejemplo en el Milstein históricamente, como ha pasado en la mayoría de los lugares, en pacientes de más de 70 años, ni hablar de no considerar la neoadyuvancia, si no que en muchos casos no se consideraba la adyuvancia. Claramente este trabajo nuestro no es que lo demuestra pero apoya lo que ya todos sabemos de que hoy en día la edad no tendría que ser un condicionante a la hora de indicar una neoadyuvancia y por supuesto ni que hablar de una adyuvancia, sino considerar específicamente la comorbilidad que el paciente presente. No solamente para indicar un tratamiento sino para indicar también una evaluación genética, por ejemplo. El otro día, este miércoles, tuvimos en el hospital un caso de una paciente con un antecedente de cáncer de mama hace 4 o 5 años, no recuerdo exactamente y hoy con 76 años tenía un cáncer de mama contralateral triple negativo. La pregunta en el ateneo fue ¿No le hicimos asesoramiento genético a esta paciente que a los 72 años había tenido un triple negativo? Justamente con el triple negativo y la edad fue cambiando la indicación del asesoramiento genético, pero a veces nos quedamos cortos por la edad, por no molestarla, nos decimos ¿qué le va a cambiar? y nos encontramos con que la sobrevida se va prolongando y nos vamos quedando cortos con el asesoramiento, con la adyuvancia, etc. Un poco la conclusión tendría que ser, la edad no debería formar parte de las decisiones que uno toma sino las comorbilidades, objetivamente hablando.

**Dr. Cassab:** Eso es a dónde yo quería llegar cuando le pregunté cuál fue la conclusión de su trabajo, que terminó diciendo que la edad no debería condicionarnos, debido a que la expectativa de vida cada vez creció más y sí tienen que ser una con-

dición las comorbilidades que tenga la paciente como para ver de recibir un tratamiento completo. Muchas gracias doctores Camargo y Boixart. Felicitaciones.

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Importancia de la inmunohistoquímica preoperatoria en la conducta terapéutica de pacientes operadas por cáncer de mama inicial

Camila Ramundo<sup>1</sup>, Mariano Grilli<sup>2</sup>, Leandro Hernández<sup>3</sup>, Javier Maccio<sup>4</sup>, Camila Mejías<sup>5</sup>, Ricardo Rodríguez<sup>6</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama se encuentra entre los más prevalentes del mundo siendo responsable de gran parte de las causas de muerte por cáncer. Se trata de una enfermedad heterogénea donde la diversidad tumoral se da a nivel molecular. La falta de accesibilidad a las pruebas genéticas ha llevado a utilizar las características inmunohistoquímicas como un modo de clasificar el cáncer de mama. Sin embargo, en algunos sectores de nuestro país, la inmunohistoquímica también parece ser de difícil acceso provocando que en algunos casos no se cuente con el perfil inmunohistoquímico de la paciente previo a la cirugía, impidiendo una correcta indicación de neoadyuvancia en los casos que lo requieran.

### Objetivo

Determinar si el conocimiento de la inmunohistoquímica preoperatoria hubiese modificado la conducta terapéutica según guías internacionales.

1 Especialista en Ginecología. Médica del servicio de ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Miembro adherente de la Sociedad Argentina de Mastología. Argentina.

2 Especialista en Tocoginecología. Jefe de servicio de ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Argentina. Doctor en Ciencias Médicas. UNLP.

3 Especialista en Ginecología. Médico del servicio de ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Argentina.

4 Especialista en Ginecología. Médico del servicio de ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Argentina.

5 Médica residente del Servicio de Ginecología de Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Argentina.

6 Médico consultor especialista en oncología clínica. Médico del servicio de oncología de la clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Miembro de la American Society of Clinical Oncology. Argentina.

Correo electrónico:  
camilaramundo@gmail.com

## Material y método

Se procedió a diseñar un estudio transversal descriptivo, donde se evaluaron 168 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con T clínico menor o igual a T2, que fueron sometidas a cirugía mamaria con exploración axilar como primera estrategia terapéutica. En todas ellas se desconocía el perfil inmunohistoquímico de su tumor previo a la cirugía.

## Resultado

Correspondieron a tumores con receptor de Estrógeno y Progesterona positivos y Her2 negativos 134 pacientes (79,76%), 18 pacientes (10,71%) fueron triple negativas y 16 (9,5%) pacientes HER2 positivas (10 triple positivo, 6 Her2 enriquecidas).

## Conclusión

En los subtipos inmunohistoquímicos triple negativos y HER2 la gran mayoría de las pacientes (72,2% y 87,5%, respectivamente), tenían indicación de tratamiento neoadyuvante según las guías de la NCCN 2022 y fueron sometidas a tratamiento quirúrgico como primer abordaje terapéutico.

## Palabras Clave

cáncer de mama inicial, inmunohistoquímica, clasificación molecular, quimioterapia neoadyuvante, conducta terapéutica.

## *ABSTRACT*

### Introduction

Breast cancer is among the most prevalent in the world, being responsible for a large part of the causes of death from cancer. It is a heterogeneous disease where tumor diversity occurs at the molecular level. The lack of accessibility to genetic testing has led to the use of immunohistochemical characteristics as a way to classify breast cancer. However, in some areas of our country, immunohistochemistry seems to be difficult to access, causing that the patient's immunohistochemical profile would not be available prior to surgery in some cases, preventing a correct indication of neoadjuvant therapy in those cases that require it.

## Objective

To determine if the knowledge of the preoperative immunohistochemistry would have modified the therapeutic strategy according to international guidelines.

## Materials and method

We proceeded to design a transversal descriptive study where 168 patients diagnosed with breast cancer were evaluated, with clinical T less than or equal to T2, who underwent surgery with axillary exploration as the first therapeutic strategy. In every case the immunohistochemical profile of the tumor was unknown prior to surgery.

## Results

134 patients (79,76%) had tumors with positive estrogen and progesterone receptors and were Her2 negative, 18 patients (10,71%) had triple negative tumors and 16 (9,5%) had HER2 positive tumors (10 triple positive, 6 Her2 enriched).

## Conclusion

In the triple negative and HER2 immunohistochemical subtypes, the vast majority of patients (72,2% and 87,5%, respectively) had an indication for neoadjuvant treatment according to the NCCN 2022 guidelines and instead underwent surgical treatment as the first therapeutic approach.

## Key words

early breast cancer, immunohistochemistry, molecular classification, neoadjuvant chemotherapy, therapeutic strategy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se encuentra entre los más prevalentes del mundo siendo responsable de gran parte de las causas de muerte por cáncer. Sin embargo sabemos que esta mortalidad ha ido disminuyendo gracias al avance de los diversos tratamientos.

La necesidad de identificar factores pronósticos y predictivos que orienten de manera más precisa hacia tratamientos más efectivos y que mejoren los índices de curación de la enfermedad, son cada vez más necesarios, dado el significativo incremento de este tipo de cáncer, particularmente en mujeres menores de 40 años.

El cáncer de mama es una enfermedad compleja tanto del punto de vista clínico como pronóstico y su clasificación histológica no refleja la heterogeneidad de la enfermedad. Esta diversidad tumoral se da a nivel molecular al expresar distintos genes que le confieren variabilidad biológica.

Perou y col.<sup>1</sup> y Sorlie y col.<sup>2</sup> fueron los primeros en mostrar que los carcinomas mamarios pueden también subdividirse en base al análisis de la expresión génica. Estos estudios determinaron que existían al menos cuatro clases moleculares de cáncer de mama denominadas tipo luminal, tipo basal, tipo parecido a mama normal y tipo HER2 positivo. El tipo parecido a mama normal fue descartado posteriormente de las clases moleculares, al comprobarse que representaba características de tejido normal de la mama y no tejido tumoral. Actualmente se reconocen las clases moleculares Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo (TN).

Esta clasificación molecular ha definido grupos de riesgo con tratamientos diversos, dentro de los cuales cobra cada vez más importancia la quimioterapia neoadyuvante (QTN).

La QTN en sus orígenes, surge como una necesidad de convertir los tumores inoperables en operables y desde hace muchos años es el tratamiento estándar para los tumores localmente avanzados.<sup>3</sup>

Múltiples son los estudios que han intentado establecer sus beneficios y, aunque ninguno de ellos en los inicios, logró demostrar diferencias en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre la quimioterapia adyuvante y la neoadyuvante, sí demostraron aportar otros beneficios como el aumento de la incidencia de cirugías conservadoras.

Los intentos por valorar el rol de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama continuaron con el estudio de la respuesta patológica completa (pCR) como subrogante de SG y SLE. Si bien se estableció claramente que aquellos tumores que lograban pCR tenían mejores tasas de SG, la relación directa entre SG y QTN quedó inconclusa hasta la aparición de ensayos clínicos que demostraron mejores tasas de SG y SLE en tumores triple negativos con adición de la Capecitabi-

na en forma adyuvante en aquellas pacientes no respondedoras a la quimioterapia neoadyuvante. De este modo, la indicación clásica de la neoadyuvancia de realizarse ante tumores localmente avanzados se amplió a tumores de menor tamaño triple negativos.

Lo mismo ocurrió con la adición del Ado-Trastuzumab-Emtansina (T-DM1) como tratamiento adyuvante en aquellas pacientes HER2 positivas con tumor residual luego de la neoadyuvancia.

Por lo tanto sabemos que la neoadyuvancia tanto en tumores HER 2 NEU positivos como en los triple negativos nos puede dar una segunda oportunidad de tratamiento ante la falta de respuesta a la QT gracias al uso del T-DM1 y la Capecitabina respectivamente.

Queda claro que para implementar un tratamiento adecuado neoadyuvante, en caso de estar indicado, es fundamental conocer el perfil genómico del tumor a tratar.

La falta de accesibilidad a las pruebas genéticas ha llevado a utilizar las características inmunohistoquímicas como un modo de clasificar el cáncer de mama de una manera más adecuada en lo que se refiere a pronóstico y efectividad en el tratamiento.<sup>4</sup>

Sin embargo, en algunos sectores de nuestro país, la inmunohistoquímica también parece ser de difícil acceso. Esta es la situación a la que nos enfrentamos en el Servicio de Ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata. Si bien tenemos acceso a la inmunohistoquímica en todas nuestras pacientes, lo que se ve dificultado son los tiempos en que obtenemos los resultados. Otro de los obstáculos que presentamos es la falta de cobertura de la quimioterapia cuando se administra de forma neoadyuvante de algunas obras sociales o la demora en la autorización de las drogas a utilizar. De esta manera es que ocurre a menudo que en algunos casos no contamos con el perfil inmunohistoquímico de la paciente previo a la cirugía, impidiendo una correcta indicación de neoadyuvancia en los casos que lo requieran.

Esta debilidad en nuestra práctica motivó la realización de este trabajo, donde quisimos determinar en qué porcentaje de nuestras pacientes, la conducta terapéutica se hubiera visto modificada si hubiéramos conocido la expresión de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), Her 2 Neu y ki 67% de cada uno de los tumores diagnosticados, previo a la cirugía.

## OBJETIVO

Determinar si el conocimiento de la IHQ preoperatoria hubiese modificado la conducta terapéutica de las pacientes operadas en la clínica Pueyrredón de Mar del Plata, según las guías internacionales.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se procedió a diseñar un estudio transversal descriptivo. Para la realización del estudio se revisaron las historias clínicas digitales de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama intervenidas quirúrgicamente por el servicio de ginecología de la Clínica Pueyrredón de Mar del Plata entre el 10 de enero del 2017 al 07 de febrero del 2022.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos Excel donde se analizaron variables clínicopatológicas, como edad de la paciente, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar y tipo histológico. También se evaluó el tipo de cirugía realizada y la inmunohistoquímica postoperatoria en cada uno de los casos.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con T clínico menor o igual a T2, que fueron sometidas a cirugía (tanto cuadrantectomía como mastectomía) con exploración axilar como primera estrategia terapéutica. En todas ellas se desconocía el perfil inmunohistoquímico de su tumor previo a la cirugía.

Las pacientes con tumores localmente avanzados, carcinomas in situ o tumores metastásicos fueron excluidas del estudio.

Todos los diagnósticos histopatológicos y de inmunohistoquímica fueron realizados por el mismo equipo de patología de la ciudad de Mar del Plata.

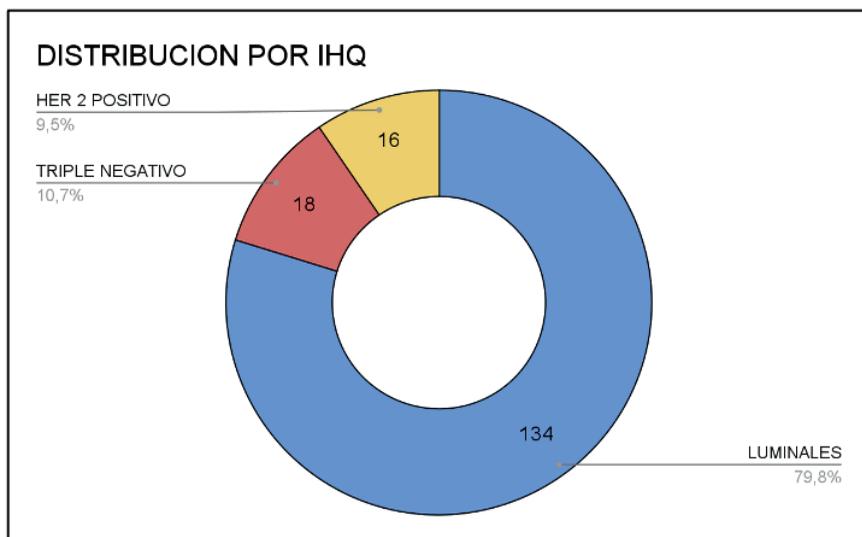
Para definir los subtipos moleculares se optó por la clasificación que define cuatro subtipos tumorales: Luminal (RE+, RP+, HER2-), Triple positivo (RE+, RP+, HER2+), HER2 enriquecido (RE-, RP-, HER2+) y Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-). Los datos de los subtipos triple positivo y HER2 enriquecido se analizaron juntos por ser la indicación de neoadyuvancia determinada por la positividad del HER2 independientemente del estatus de receptores hormonales.

Las determinaciones de inmunohistoquímica se realizaron con técnica automatizada Benchmark Gx ventana con anticuerpos monoclonales de conejo para receptores de estrógenos clon SP1, receptores de progesterona clon 1E2, HER2 clon 4B5 y KI 67 clon 30-9 con testigos. Los casos dudosos de HER2 (2+) se estudiaron con técnicas de FISH/ISH.

Para la estadificación de los tumores, se utilizó el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y por la International Union Against Cancer (UICC).

Finalmente se utilizaron las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2022<sup>5</sup> para definir la conducta terapéutica adecuada de cada una de las pacientes según subtipo inmunohistoquímico y tamaño tumoral.

Gráfico 1. Distribución por Inmunohistoquímica.



### RESULTADOS

Se evaluaron 168 pacientes con una media de edad de 58,21 años, el 79,76% (n= 134) correspondieron a tumores con RE y RP positivos y Her2 negativos, el 10,71% (n=18) fueron tumores triple negativos y el 9,5% (n=16) fueron tumores HER2 positivos (10 triple positivo, 6 Her2 enriquecidas). (Gráfico 1)

Las pacientes con tumores luminales tuvieron una media de edad de 59,01 años. El 58,2% (n=78) fueron pacientes con tumores luminales A y el 41,8% (n=56) fueron tumores luminales B. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Subtipos Luminales.

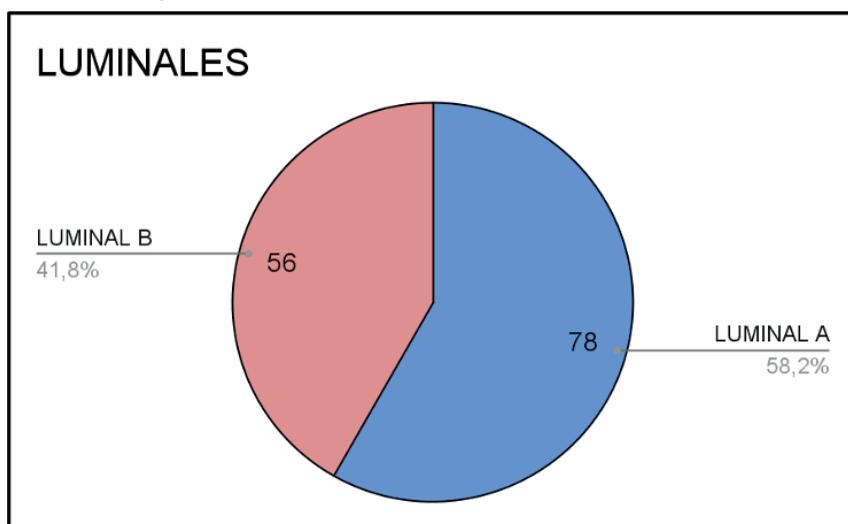
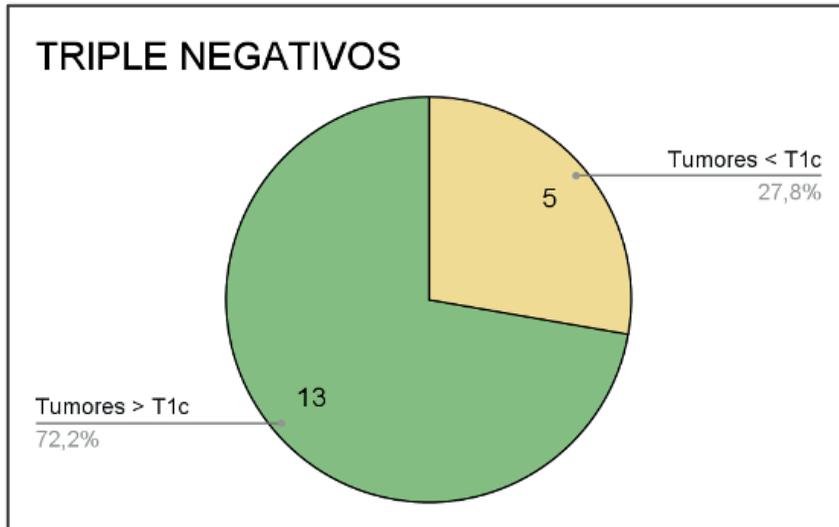


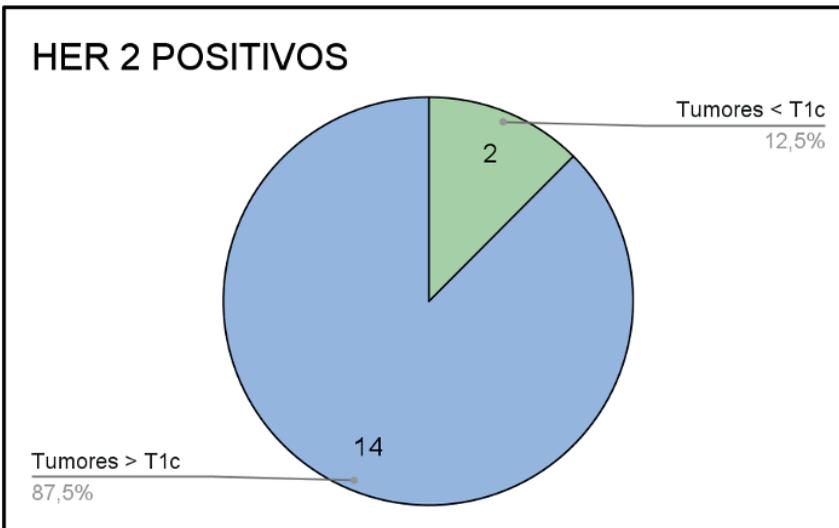
Gráfico 3. Distribución según T de tumores triple negativos.



Las pacientes con tumores triple negativos tuvieron una media de edad de 56,33 años. De las 18 pacientes triple negativas, el 72,2% (n=13) tenían un tumor mayor a T1c. (Gráfico 3)

Las pacientes con tumores HER2 positivos, fueron 10 con tumores triple positivos con una media de edad de 51,57 años, y 6 pacientes con tumores HER2 enriquecidos con una media de edad de 56,83 años. De las 16 pacientes Her2 positivas, el 87,5% (n=14) tuvieron tumores > a T1c. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Distribución según T de tumores HER 2 positivos.



En cuanto al abordaje quirúrgico, de las 168 pacientes, al 84,5% (n=142) se les realizó cuadrantectomía y a solo el 15,5% (n=26) se les realizó mastectomía (Gráfico 5). Si diferenciamos según inmunohistoquímica, recibieron mastectomía el 14,9% (n=20) de las pacientes con tumores luminales (Gráfico 6), el 11,1% (n=2) de las pacientes dentro de los triples negativos (Gráfico 7) y el 25% (n=4) de las pacientes dentro de los HER2 positivos (Gráfico 8)

Gráfico 5. Distribución según cirugía realizada.

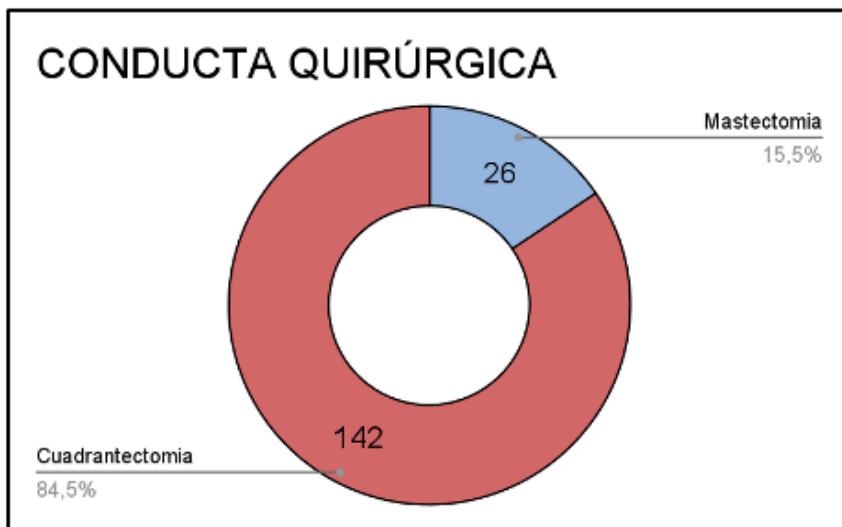


Gráfico 6. Cirugía realizada en Luminales.

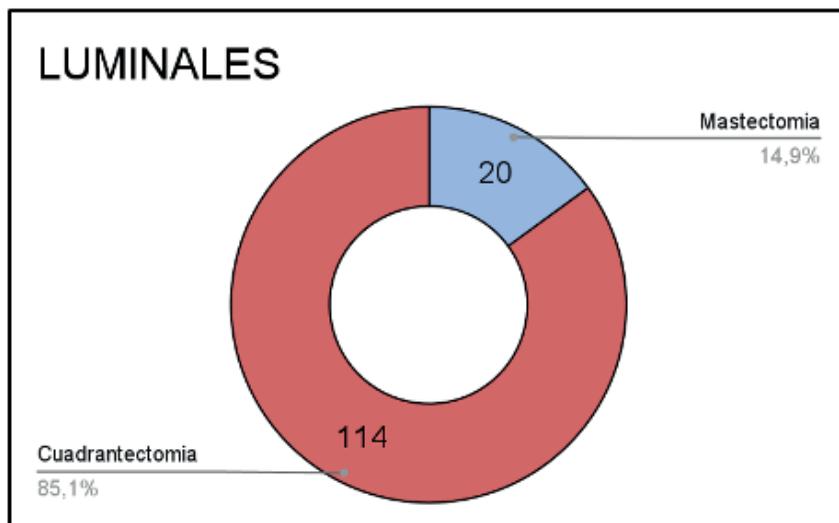


Gráfico 7. Cirugía realizada en triple negativo.

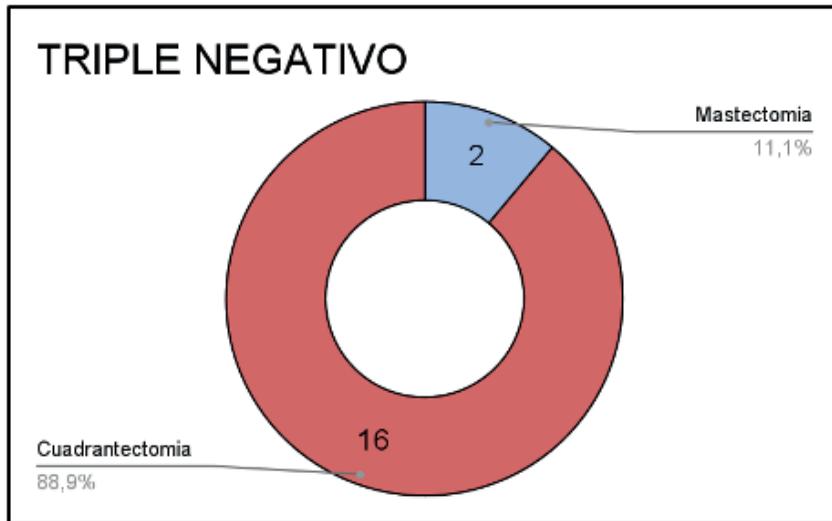
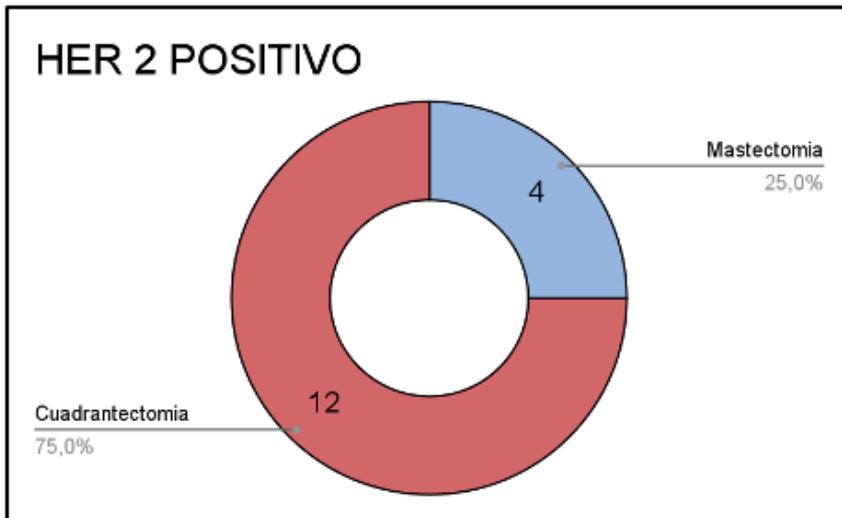


Gráfico 8. Cirugía realizada en Her 2 positivos.



## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que el inmunofenotipo más frecuente fue el tumor Luminal, lo que se correlaciona con los datos publicados.<sup>6</sup> Esto determinó que en el 83,9% (n=141) de nuestras pacientes no hubiese habido modificación de conducta terapéutica de conocer la inmunohistoquímica previa a la cirugía, ya que el rol de la neoadyuvancia no está claramente establecido en la actualidad en los tumores luminales, como así tampoco en los tumores triple negativos y HER2 positivos menores de 1 cm.

Sin embargo el 87,5% (n=14) de los tumores HER2 positivo y el 72,2% (n= 13) de los triple negativos fueron tumores mayores a 1 cm lo que determina que hubiese sido recomendable la indicación de las terapias neoadyuvantes según las guías de la NCCN 2022.

Por lo tanto, del total de las 168 pacientes, en 141 (83,92%) no se hubiese modificado la conducta terapéutica al conocer la IHQ previa a la cirugía. El 16,07% (n=27) restante se hubiesen visto beneficiadas con terapias neoadyuvantes, sin embargo fueron tratadas con cirugía como abordaje primario.

Si bien la aplicación de la neoadyuvancia en tumores operables de inicio con inmunofenotipos desfavorables fue establecida recientemente, el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en los tumores localmente avanzados es claro desde hace ya varios años. Uno de los primeros estudios realizados fue el del NSABP-B18 publicado en 2005, en el cuál si bien se logró un mayor número de procedimientos conservadores, no se logró modificar la SG ni la SLE con la quimioterapia neoadyuvante en comparación a la quimioterapia adyuvante.<sup>7</sup>

Posteriormente, con la publicación del NSABP-B27, se observó una mejoría en la tasa de respuesta clínica completa agregando un Taxano al régimen de Antraciclinas pero sin que esto implique tampoco una superioridad en término de supervivencia de la neoadyuvancia con respecto a la adyuvancia.<sup>8</sup>

Los intentos por valorar el rol de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama continuaron con el estudio de la respuesta patológica completa (pCR) como criterio de valoración de SG y SLE. Esto fue publicado en el Lancet en 2014 por Cortázar Patricia<sup>9</sup> quien demostró que las pacientes que lograban pCR tenían mejores tasas de SG y SLE, con mayor beneficio para los subgrupos de pacientes con tumores HER2 positivos y triple negativos. A partir de éste metaanálisis la FDA aprobó el uso de la pCR como criterio de valoración en ensayos clínicos preoperatorios con pacientes de cáncer de mama en estadios tempranos.

Previamente en 2011 el German Breast Group<sup>10</sup> desarrolló un estudio que fue publicado un año más tarde por la ASCO donde demostró que la pCR era un adecuado subrogante de SG en pacientes con tumores luminales B, Her 2 puros y triples negativos.

Otro estudio que confirmó estos hallazgos fue el realizado por Symmans y col.<sup>11</sup> del MD Anderson publicado en 2017. En este estudio se observó prospectivamente a las pacientes evaluando la SG según el tipo de respuesta que obtenían. Las pacientes que lograban respuestas patológicas completas o bien respuestas parciales con tumores residuales menores de 10 mm tenían mejores tasas de SG.

El verdadero hito en la indicación de quimioterapia neoadyuvante surge con la aparición del estudio oriental Create X<sup>12</sup> publicado el 1 de junio del 2017 en *The New England Journal of Medicine* y presentado en ASCO 2018. Se estudiaron 910 pacientes que fueron randomizadas a Capecitabina (n=455) o sin terapia adicional luego de la cirugía (n=455). Demostró mejores tasas de SG y SLE con adición de la capecitabina en forma adyuvante en aquellas pacientes con tumores triple negativos, no respondedoras a la quimioterapia neoadyuvante.

De este modo, la indicación clásica de la neoadyuvancia de realizarse ante tumores localmente avanzados se amplió a tumores de menor tamaño triple negativos.

Lo mismo ocurrió con la publicación del estudio KATHERINE<sup>13</sup> en 2019 en la NEJM. Se trata de un estudio fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado donde se estudiaron 1486 pacientes, que demostró mejores tasas de SG y SLE con T-DM1 vs el Trastuzumab. Esto motivó la aprobación de la FDA del T-DM1 (ado-trastuzumab-emtansina) como tratamiento adyuvante en aquellas pacientes con tumor residual luego de la neoadyuvancia.

Por lo tanto la neoadyuvancia tanto en tumores HER 2 NEU positivos como en los triple negativos nos puede dar una segunda oportunidad de tratamiento ante la falta de respuesta a la QT gracias al uso del T-DM1 y la Capecitabina respectivamente.

## CONCLUSIÓN

La mayoría de nuestros tumores fueron luminales, donde el beneficio y por lo tanto la indicación de terapias neoadyuvantes no es clara aún, lo que llevó a que no haya grandes modificaciones en el abordaje terapéutico primario a partir del conocimiento del perfil inmunohistoquímico de estos tumores.

Sin embargo, en los subtipos inmunohistoquímicos triple negativos y HER2 la gran mayoría de las pacientes (72,2% y 87,5%, respectivamente), tenían indicación de tratamiento neoadyuvante según las guías de la NCCN 2022 y fueron sometidas a tratamiento quirúrgico como primer abordaje terapéutico.

Por lo tanto, debemos registrar el resultado de la inmunohistoquímica preoperatoria para decidir la conducta terapéutica de las pacientes con cáncer de mama.

## REFERENCIAS

1. Perou C, Sorlie T, Eisen M et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752. ◀
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98 (19):10869-10874. ◀
3. Romero A, Cuevas M, Barbieri R, et al. Multidisciplinary treatment for locally advanced breast carcinoma. *Tumor* 1995; 8: 15-18 ◀
4. Grippo NM, Raineri E, Yapur R, Romera P, López Raffo MM. Análisis de las variables clínico patológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 2015; 34: 14-26 ◀
5. 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Breast Cancer Version 4.2022. Junio 21, 2022 (internet) BINV-M 1 OF 2. Available at: <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)> Accessed: 14/07/2022. ◀
6. Grippo MN, Raineri E, Yapur R, Romera P, López Raffo MM. Análisis de las variables clínico patológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 2015; 34: 14-26 ◀
7. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102. ◀
8. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(6 Suppl 6):37-40. ◀
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis *Lancet.* 2014;384(9938):164-172. ◀
10. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-1804. ◀
11. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated with Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-1060. ◀
12. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:27. ◀
13. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Queda en consideración el trabajo de la doctora Camila Ramundo.

**Dr. Billingham:** Más que una pregunta, un comentario. Primero te felicito por el trabajo, muy concreto, preciso, clarito y no aburrís con números. Después, queda demostrado que sin esto no tendríamos que entrar nunca al quirófano dado el cambio y los beneficios en cantidad de pacientes que se hubieran beneficiado por la neoadyuvancia si uno tiene los factores pronósticos previos, además sabemos que, dicen los patólogos, los hechos en la Core, en la punción previa, son más evaluables y con más precisión porque no sufren la demora de la pieza con el formol. Así que recalcar esto, siempre que uno va a llevar un paciente a quirófano es preferible, y esto lo demuestra además, que hay que tener los factores pronósticos más allá de las dificultades, como que a veces no hay inmunohistoquímica, que siempre los tengamos antes de entrar a quirófano. Te felicito nuevamente.

**Dra. Ramundo:** Muchas gracias

**Dr. Cassab:** Te quería preguntar, porque vi que en los criterios de inclusión no incluyeron, valga la redundancia, a los luminales. Es real lo que vos decís, que los luminales A tienen menos respuesta al tratamiento quimioterápico, entonces quizás no tenés un cambio muy importante, pero tampoco se tuvo en cuenta el estado axilar, ni los estadios. O sea no tuvieron en cuenta el estadio. No es lo mismo tratar un estadio 1 que tratar un estadio 3 y quizás en los estadios más avanzados con axila positiva, vas a tener un cambio de conducta.

**Dra. Ramundo:** Es que esos directamente los excluimos, nos quisimos basar en estadios iniciales. Las pacientes que tuvieron axila positiva no fueron consideradas. Porque en ese caso, quizás independientemente de la inmunohistoquímica se puede indicar una quimioterapia neoadyuvante, entonces la idea era ver simplemente basándonos en inmunohistoquímica, qué tanto repercute el tener esa información.

**Dr. Cassab:** Si, pero, un luminal A, con axila positiva no es necesario que sea un N2 sino que sea un N1 con 1 ganglio positivo, 2 ganglios positivos y sigue siendo un estadio inicial. ¿No consideran en una paciente relativamente joven la quimioterapia?

**Dra. Ramundo:** Cada vez que aparece una paciente así lo discutimos mucho con los oncólogos. En lo personal yo siempre se la presento al oncólogo para que evalúe la posibilidad de hacer una neoadyuvancia. Hasta ahora tuve 2 casos y en ambos al oncólogo le pareció, por antecedentes de la paciente, etc., que era preferible hacer la cirugía inicialmente. Pero sí, son pacientes que se discuten, siempre se discuten en un ateneo esos casos.

**Dr. Montesinos:** Buenas tardes. Me sumo a las felicitaciones por el excelente trabajo. Quería preguntar nada más si discriminaron en aquellos en que hubieran hecho la neoadyuvancia, si hubiera cambiado la técnica quirúrgica si hubieran hecho cuadrantectomía en lugar de mastectomía.

**Dra. Ramundo:** Eso no lo tuvimos en cuenta a la hora del trabajo.

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

# Efecto nutricional en la presentación del cáncer de mama

*Dalila Vidallé<sup>1</sup>, Lara Horsch<sup>2</sup>,  
Eliana Zucchetti<sup>2</sup>, Cecilia  
Schalin<sup>2</sup>, Encarnación Alonso<sup>3</sup>*

## RESUMEN

Se estima que el 6,8% de todos los casos de cáncer de nuestro país se atribuyeron al factor obesidad. El objetivo de este estudio fue examinar el efecto de la obesidad en la presentación, estadificación y perfiles inmunofenotípicos del cáncer de mama invasivo. Evaluamos 126 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo que acudieron al Servicio de Nutrición de la Unidad de Mastología de Grupo Oroño. Las pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron más probabilidades de ser diagnosticados mediante mamografía de screening. No encontramos diferencias en las características tumorales agresivas. Esta es información importante dada la prevalencia de la obesidad en Argentina.

## Palabras Clave

Cáncer de mama - Obesidad - Sobrepeso - Comorbilidades

1 Médica Especialista en Ginecología y Mastología  
- Magíster en Mastología - Unidad de Mastología  
Grupo Oroño - Oroño 450, CP: 2000, Rosario –  
Argentina

2 Licenciada en Nutrición - Unidad de Mastología  
Grupo Oroño - Oroño 450, CP: 2000, Rosario –  
Argentina.

3 Médica Especialista en Ginecología y Cirugía  
General - Secretaría de Salud Pública de Rosario –  
San Luis 2020, CP:2000, Rosario - Argentina

Correo electrónico:  
dvidalle@hotmail.com

## *ABSTRACT*

It is estimated that 6.8% of all cancer cases in our country were attributed to the obesity factor. The objective of this study was to examine the effect of obesity on the presentation, staging, and immunophenotypic profiles of invasive breast cancer. We evaluated 126 patients with a diagnosis of invasive breast cancer who attended the Nutrition Service of the Mastology Unit of Grupo Oroño. Overweight and obese patients were more likely to be diagnosed by screening mammography and to have comorbidities. We found no differences in aggressive tumor characteristics. This is important information given the prevalence of obesity in Argentina.

## **Key words**

Breast cancer - Obesity - Overweight - Comorbidities

## *INTRODUCCIÓN*

Se estima que el 6,8% de todos los casos de cáncer de nuestro país se atribuyeron al factor obesidad.<sup>1</sup> Se ha demostrado que la obesidad, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con receptor de estrógeno (RE) positivo en mujeres posmenopáusicas. Después del diagnóstico, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de recaída y una disminución de la supervivencia general en todos los subtipos tumorales.<sup>2,3</sup> Un estado inflamatorio que ocurre en la mayoría de las mujeres con índice de masa corporal (IMC) elevado, se asocia con un peor pronóstico para las pacientes con cáncer de mama (CM), incluido un tiempo más corto hasta la recurrencia y una peor supervivencia general.<sup>4-7</sup>

## *OBJETIVO*

El objetivo de este estudio fue examinar el efecto de la obesidad en la presentación, estadificación y perfiles inmunofenotípicos del cáncer de mama invasivo.

## *MATERIALES Y MÉTODO*

Este estudio incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo que acudieron al Servicio de Nutrición de la Unidad de Mastología de Grupo Oroño desde 2019 hasta 2022. El IMC se consideró según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dividiendo peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros ( $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$ ). Según la OMS se consideró bajo peso (BP) un  $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ , normopeso (NP) un  $\text{IMC} \geq 18,5$  y  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , el sobrepeso (SP) se definió como un  $\text{IMC} \geq 25$ - $29,9 \text{ kg/m}^2$  y se consideró obesidad (OB) si el  $\text{IMC}$  era  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Los datos relacionados con la presentación, el diagnóstico y la estadificación se recopilaron de las historias clínicas. Se utilizaron criterios estrictos para definir la sintomatología inicial, el uso de la mamografía de detección, la presentación a la primera consulta y el diagnóstico. El diagnóstico se definió por la presencia histológica de carcinoma de mama invasivo en la biopsia histológica preoperatoria. A los fines de este estudio, la presentación con cáncer de mama se clasificó como: (1) asintomática a través de una mamografía de detección/screening anormal ó (2) clínica.

Se compararon la presentación y los factores patológicos entre los grupos, utilizando la prueba Chi cuadrado, considerando significación estadística a  $p < 0,05$ . Un análisis multivariado por regresión logística se llevó a cabo para evaluar los factores asociados, aceptado en el modelo final aquellas variables con  $p > 0,10$ .

## *RESULTADOS*

Evaluamos 126 pacientes: 3 (2,4%) BP, 47 (37,3%) NP, 36 (28,6%) SP, 40 (31,7%) OB. El 70,6% fueron premenopáusicas, con una media de 48,2 años de edad (29-79 años) (Tabla 2).

De las 47 pacientes diagnosticadas por screening mamográfico, el 61,7% fueron SP y OB mientras el 38,3% fueron NP. De los tumores luminales A (38 casos), 65,8% presentaban SP y OB (25 pacientes) (Tabla 2). Las comorbilidades incluyen la resistencia a la insulina y otras condiciones agrupadas como síndrome metabólico, por ejemplo, dislipemia, diabetes e hipertensión arterial. La presencia de comorbilidades se asoció significativamente al  $\text{IMC} \geq 25$  ( $p = 0,012$ ) (Tabla 1).

No encontramos diferencias entre los grupos con respecto a las características patológicas agresivas, incluidas los estadios avanzados y el alto grado histopronóstico, así como tampoco entre los subtipos

moleculares, posiblemente atribuido al predominio de la población premenopáusica (Tabla 2).

Tabla 1. Presencia de comorbilidades según índice de masa corporal (IMC).

Comorbilidades	IMC <25		IMC ≥25		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Sin comorbilidades	43	86	50	65.8	93	73.8	
Con comorbilidades	7	14	26	34.2	33	26.2	<b>0.012</b>
Total	50	100	76	100	126	100	

Tabla 1 . Presencia de comorbilidades según índice de masa corporal (IMC).

Tabla 2. Características analizadas. (n: número de casos, DE: desvío estándar, CDIS: carcinoma ductal in situ, CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante).

n (%)	Edad	Media + DE	Bajo Peso		Normopeso		Sobrepeso		Obesidad		TOTAL		p-valor
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
			3 (2,4)		47 (37,3)		36 (28,6)		40 (31,7)		126 (100)		
			45,7 ± 3,2		45,8 ± 10,8		47,1 ± 9,7		52,1 ± 8,7		48,2 ± 10		
Status Menopáusico	Premenopásicas		3	100	38	80.9	27	75	21	52.5	89	70.6	
	Postmenopásicas		0	0	9	19.1	9	25	19	47.5	37	29.4	<b>0.016</b>
	Total		3	100	47	100	36	100	40	100	126	100	
Comorbilidades	Con comorbilidades		—	—	40	85.1	25	75	23	57.5	88	72.7	
	Sin comorbilidades		—	—	7	14.9	9	25	17	42.5	33	27.3	<b>0.007</b>
	Total		—	—	47	100	34	100	40	100	121	100	
Diagnóstico	Clínico		3	100	26	59.1	21	65.6	19	51.4	69	59.5	
	Screening		0	0	18	40.9	11	34.4	18	48.6	47	40.5	0.313
	Total		3	100	44	100	32	100	37	100	116	100	
Histopatología	CDIS		0	0	1	2.1	0	0	2	5	3	2.4	
	CDI		3	100	43	91.5	33	91.7	35	87.5	114	90.5	0.868
	CLI		0	0	3	6.4	3	8.3	3	7.5	9	7.1	
	Total		3	100	47	100	36	100	40	100	126	100	
Grado histopronóstico (GHP)	GHP 1		0	0	4	8.5	5	13.9	3	7.5	12	9.5	
	GHP 2		2	66.7	26	55.3	19	52.8	28	70	75	59.5	
	GHP 3		1	33.3	17	36.2	12	33.3	9	22.5	39	31	0.702
	Total		3	100	47	100	36	100	40	100	126	100	
Inmunohistoquímica	Luminal A		1	33.3	12	25.5	10	27.8	15	38	38	30.2	
	Luminal B		1	33.3	20	42.6	7	19.4	12	30	40	31.7	
	Luminal B / Her2		0	0	6	12.8	9	25	2	5	17	13.5	
	Her 2 Puro		0	0	2	4.3	6	16.7	6	15	14	11.1	0.206
	Triple Negativo		1	33.3	7	14.9	4	11.1	5	12	17	13.5	
	Total		3	100	47	100	36	100	40	100	126	100	
Estadio Tumoral	Estadios Tempranos		3	100	38	80.9	28	77.8	35	87.5	104	82.5	
	Estadios Avanzados		0	0	9	19.1	8	22.2	5	12.5	22	17.5	0.577
	Total		3	100	47	100	36	100	40	100	126	100	

## DISCUSIÓN

El efecto de la obesidad en salud pública justifica su descripción como “la desnutrición del mundo desarrollado”.<sup>8</sup> El número promedio de años de vida perdidos por persona como resultado de la obesidad puede llegar a 13 años, dependiendo de la edad, el sexo, y el grado de obesidad.<sup>9</sup>

Se estima que el 6,8% de todos los casos de cáncer de nuestro país se atribuyeron al factor obesidad, lo cual posicionó a nuestro país en el nivel más alto de este indicador a nivel mundial.<sup>1</sup> Si bien al momento no existen datos actualizados, según la 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso + obesidad) en nuestro país, lejos de ser un problema controlado, muestra valores en aumento, llegando al 61,6% en el año 2018, con lo cual, si esta tendencia persiste, es probable que los casos de cáncer atribuibles a este factor sean aún mayores.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que la obesidad, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas.<sup>2,3</sup> Después del diagnóstico, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de recaída y una disminución de la supervivencia general en todos los subtipos tumorales lo cual se asocia con un peor pronóstico para las pacientes con cáncer de mama.<sup>4-7</sup>

Desafortunadamente, la mayoría de las pacientes incluidas fueron jóvenes, lo cual condice que el 70% fueran premenopáusicas.

En nuestro estudio, observamos dos diferencias básicas asociadas al peso en la presentación del cáncer de mama. En primer lugar, que la mayor proporción de cánceres diagnosticados por mamografía de detección fueron pacientes obesas. Se observó un hallazgo similar en un estudio donde el aumento de la adiposidad se correlacionó con aumentos en la tasa de recitación, biopsia y detección de cáncer en mujeres sometidas a mamografías de detección.<sup>11</sup>

Esto sugeriría que la importancia de la mamografía de detección puede ser mayor para pacientes con sobrepeso y obesidad, aunque la adiposidad afecta perjudicialmente sus características operativas.<sup>11,12</sup> Desafortunadamente, en este estudio no se realizó una revisión retrospectiva de todas las mamografías, éste enfoque podría haber proporcionado información sobre el efecto de la obesidad en los patrones de mamografía y su interpretabilidad.

Varios estudios han evaluado las asociaciones entre las características agresivas del cáncer de mama con la obesidad. La mayoría de estos estudios sugieren una asociación con el sobrepeso y una etapa tardía en el momento del diagnóstico, aunque hay cierto desacuer-

do.<sup>13,14</sup> En este estudio no encontramos diferencias significativas.

La segunda diferencia importante asociada con el peso encontrada en este estudio, fue que la presencia de comorbilidades se asoció significativamente con la obesidad. Es bien sabido que, en las mujeres posmenopáusicas, la mayor parte de la producción de estrógeno se produce en el tejido adiposo periférico, a través de la aromatización de androstenediona a estrona, que luego se convierte en estradiol.<sup>15</sup> Este proceso aumenta en pacientes obesas y con sobrepeso. Los niveles elevados de estradiol son clave para el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama. Las diferencias patológicas asociadas al peso incluyen niveles elevados de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina y niveles aumentados de cortisol y leptina entre mujeres con sobrepeso y obesidad.<sup>16,17</sup>

Varios estudios demuestran que las pacientes obesas postmenopáusicas tenían tumores más grandes y en estadio más avanzado y eran más propensas a tener otras características patológicas adversas, incluidas metástasis en los ganglios linfáticos y grado histopronóstico más alto.<sup>13,14,18</sup> También puede haber diferencias asociadas con la obesidad en el entorno hormonal que resultan en una progresión tumoral. En este estudio no encontramos asociación entre el sobrepeso y una etapa tardía en el momento del diagnóstico, posiblemente debido a que la mayoría de las pacientes incluidas fueron premenopáusicas.

A pesar de no encontrar diferencias significativas en el subtipo histológico, la mayoría de los tumores luminales presentaban sobrepeso y obesidad.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen la única medida preoperatoria de peso utilizada para determinar el IMC. Esto no tiene en cuenta ninguna pérdida de peso relacionada con el cáncer de mama ni el efecto del cambio rápido de peso durante un corto período de tiempo antes del diagnóstico y, además, se ha informado que los trastornos del síndrome metabólico que se asocian clásicamente con un IMC elevado ocurren en un subconjunto de personas con un IMC normal. El tamaño limitado de la muestra, un número muy pequeño de pacientes con enfermedad avanzada y el hecho de que la cohorte del estudio estuviera basada en población joven, pueden limitar la generalización de este estudio. La virtud de este estudio se basó en la mirada integral de las mujeres que nos permite analizar el exceso de peso en nuestra población, hallazgos de suma importancia para identificar personas vulnerables y plantear abordajes más oportunos. Finalmente, los hallazgos identificados en este estudio requieren más investigación.

## *CONCLUSIÓN*

Las pacientes con SP y OB tenían más probabilidades de recibir un diagnóstico a través de una mamografía de screening, lo que sugiere que la mamografía podría desempeñar un papel más importante en estas pacientes. No encontramos diferencias en las características tumorales agresivas al momento de presentación. El abordaje multidisciplinario de las pacientes con CM podría ayudar a identificar personas vulnerables con mayor riesgo de comorbilidades y menor supervivencia. Esta es información importante dada la prevalencia de la obesidad en Argentina.

## REFERENCIAS

1. 2020 Portal Argentina.gob.ar - Estadísticas e Incidencias - Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>. Último acceso: 20 de junio de 2023. ◀ ◀
2. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE et al. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145:1009-1011. ◀ ◀
3. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med* 2015; 66:297–309. ◀ ◀
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625–1638. ◀ ◀
5. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:25–31. ◀ ◀
6. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 2010:2023. ◀ ◀
7. Sparano JA, Zhao F, Martino S et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2353–2360. ◀ ◀
8. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; 13:85-92. ◀
9. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289:187-193. ◀
10. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. (2019b). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: informe definitivo. Argentina. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo\\_2019\\_informe-definitivo.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf). Último acceso: 20 de junio de 2023. ◀
11. Hunt KA, Sickles EA. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,346 consecutive examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(5):1251-1255. ◀
12. Elmore JG, Carney PA, Abraham LA et al. The association between obesity and screening mammography accuracy. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):1140-1147. ◀
13. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68(2):159-169. ◀
14. Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA et al. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002; 98(2):279-283. ◀
15. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Body mass index, serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218–1226. ◀
16. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003; 45(1):1-16. ◀
17. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Fasting insulin and outcome in early stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):42-51. ◀
18. Hall HI, Coates RJ, Uhler RJ et al. Stage of breast cancer in relation to body mass index and bra cup size. *Int J Cancer* 1999; 82(1):23-7. ◀

# 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.