

161

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 44
Número 161
Marzo 2025



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 SUPLENTES

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 Sanchotena

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, 5° 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

- 5** La toma de decisiones compartidas: Un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama.
Luciano Mignini

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

- 8** Cáncer de mama HER2 negativo. Análisis comparativo de población HER2 score cero versus HER2 low.
C. Alvarez Holguin, S. Barchuk, A. Casado, A. Di Sibio, A. Dupont, S. Gamarra, M. Nasello, M. Yoshida, B. Bustos, P. Rodriguez, A. Nuñez de Pierro
- 26** Linfocitos infiltrantes tumorales (tils): Factor predictivo de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama
Romina Piva, Maximiliano Ramírez, Esteban Agustín
- 38** Radioterapia intraoperatoria, alternativa de tratamiento en Cáncer de Mama temprano.
Carla Vildoza, Lisandro Benítez Gil, Gonzalo Tabares, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, German Soso, Daniela Latuada, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, María Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone
- 59** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

- 5** Shared decision making: A fundamental pillar in breast cancer treatment.
Luciano Mignini

CIENTIFIC SESSION

ORIGINAL ARTICLES

- 8** HER2 negative breast cancer. Comparative analysis of HER2 score zero versus HER2 low population.
C. Alvarez Holguin, S. Barchuk, A. Casado, A. Di Sibio, A. Dupont, S. Gamarra, M. Nasello, M. Yoshida, B. Bustos, P. Rodriguez, A. Nuñez de Pierro
- 26** Tumor infiltrating lymphocytes (tils): Predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.
Romina Piva, Maximiliano Ramírez, Esteban Agustín
- 38** Intraoperative radiotherapy, treatment alternative in early breast cancer.
Carla Vildoza, Lisandro Benítez Gil, Gonzalo Tabares, Alfonso Benítez Gil, Alejandro Alvarez Gardiol, Eduardo Alvarado Arichuluaga, German Soso, Daniela Latuada, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Luis Reñé, María Soledad Muñoz, Lucas Carbone, Alejandro Carbone
- 59** Publications Regulations

LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDAS: UN PILAR FUNDAMENTAL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

Luciano Mignini

El cáncer de mama es una de las enfermedades más prevalentes y emocionalmente desafiantes que enfrentan las mujeres en todo el mundo. La lucha contra esta enfermedad no solo implica avances médicos y tecnológicos, sino también un enfoque humanista que sitúe a las pacientes en el centro del proceso de atención.¹ El plan estratégico ideal para una paciente será el que mejor satisfaga sus necesidades y expectativas, y su diseño debe basarse en un diagnóstico correcto, no solo de su enfermedad, sino también de las circunstancias, preferencias y valores de esa paciente.² En este contexto, la toma de decisiones compartidas se ha convertido en un componente esencial para garantizar que el tratamiento no solo sea eficaz, sino también respetuoso con las preferencias, valores y circunstancias de cada paciente.³

La toma de decisiones compartidas (TDC) es un proceso colaborativo que involucra a los profesionales de la salud y a las pacientes en el análisis conjunto de las opciones de tratamiento disponibles.⁴ Este enfoque se basa en la comunicación abierta, la información clara y comprensible, y el respeto mutuo. En el caso del cáncer de mama, donde las decisiones pueden incluir desde opciones quirúrgicas hasta terapias complementarias, este modelo resulta particularmente valioso.⁴⁻⁶ La TDC ha sido globalmente aceptada desde su aparición, ya que aumenta la eficiencia del proceso de atención de los pacientes, y actualmente su uso se está incrementando de forma exponencial en la práctica.^{7,8} Adquiere especial relevancia cuando

existen diversas opciones de tratamiento, asociadas a un desenlace probable muy similar, pero que pueden producir resultados muy diferentes según las preferencias y valores del paciente.⁷

Un aspecto central de la toma de decisiones compartidas es el empoderamiento de las pacientes. Para muchas mujeres, recibir un diagnóstico de cáncer de mama genera un sentimiento de pérdida de control sobre sus cuerpos y sus vidas. Al involucrarse activamente en las decisiones relacionadas con su tratamiento, se les devuelve parte de ese control, lo que puede mejorar su bienestar emocional y mental. Además, las pacientes que participan en este proceso suelen sentirse más satisfechas con su cuidado y más comprometidas con los tratamientos elegidos.⁹ Sin embargo, la implementación de la TDC no está exenta de desafíos.¹⁰ Requiere tiempo adicional por parte de los profesionales de la salud, así como habilidades de comunicación y herramientas educativas adecuadas. También es crucial reconocer que no todas las pacientes desean o están en condiciones de participar activamente en este proceso. Algunas pueden preferir delegar las decisiones en su médico debido a factores como el estrés, el miedo o la falta de información previa.

Para superar estos desafíos, es fundamental fomentar un entorno de confianza donde las pacientes se sientan cómodas expresando sus preocupaciones y preferencias.¹¹ La capacitación de los equipos de salud en técnicas de comunicación empática y el uso de herramientas visuales y digitales que expliquen las opciones de tratamiento de manera clara son pasos clave.¹² Además, los sistemas de salud deben priorizar la inclusión de recursos que apoyen este enfoque, como la incorporación de consejeros o navegadores de pacientes. La TDC no solo mejora los resultados clínicos al garantizar que las opciones de tratamiento se alineen con las necesidades y expectativas de las pacientes, sino que también refuerza la relación entre las pacientes y los profesionales de la salud.⁷ En última instancia, este modelo representa un avance hacia una medicina más centrada en la persona y una herramienta poderosa para abordar la complejidad del cáncer de mama desde una perspectiva integral.

En conclusión, la TDC debe considerarse un estándar de atención en el tratamiento del cáncer de mama. Su implementación efectiva no sólo requiere recursos y formación, sino también un compromiso colectivo para poner a las pacientes en el centro de la atención. Este enfoque no solo honra su autonomía, sino que también mejora su calidad de vida y fortalece el sistema de salud en su conjunto.

REFERENCIAS

1. Rotherth ML, O'Connor AM. Health decisions and decision support for women. *Annu Rev Nurs Res.* 2001;19:307-324.
2. Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, Heal C. Shared decision making and decision aids: A literature review. *Aust Fam Physician.* 2006;35(7):537-540.
3. Zdenkowski N, Butow P, Tesson S, et al. A systematic review of decision aids for patients making a decision about treatment for early breast cancer. *Breast.* 2016;26:31-45.
4. Scott AM, Jhanwar SM, Pusic A, McCarthy CM. Shared Decision-Making in Women with Early Stage Breast Cancer and Implications for Long-Term Health-Related Quality of Life. *Value Health.* 2014;17(7):A651.
5. Schrager S, Ovsepyan V, Burnside E. Breast Cancer Screening in Older Women: The Importance of Shared Decision Making. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(3):473-480.
6. Masi D, Gomez-Rexrode AE, Bardin R, Seidman J. The "Preparation for Shared Decision-Making" Tool for Women With Advanced Breast Cancer: Qualitative Validation Study. *J Particip Med.* 2019;11(4):e16511.
7. Maes-Carballo M, Martín-Díaz M, Mignini L. Shared decision-making: Looking towards the future of high-quality medical practice in breast cancer. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science.* 2021;331.
8. Maes-Carballo M, Martín-Díaz M, Mignini L, Khan KS, Trigueros R, Bueno-Cavanillas A. Evaluation of the Use of Shared Decision Making in Breast Cancer: International Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1-15.
9. Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2012;86(1):9-18.
10. Legaré F, Ratté S, Gravel K, Graham ID. Barriers and facilitators to implementing shared decision-making in clinical practice: Update of a systematic review of health professionals' perceptions. *Patient Educ Couns.* 2008;73(3):526-535.
11. Maes-Carballo M, Muñoz-Núñez I, Martín-Díaz M, Mignini L, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Shared decision making in breast cancer treatment guidelines: Development of a quality assessment tool and a systematic review. *Health Expect.* 2020;23(5):1045-1064.
12. Diouf NT, Menear M, Robitaille H, Painchaud Guérard G, Légaré F. Training health professionals in shared decision making: Update of an international environmental scan. *Patient Educ Couns.* 2016 Nov;99(11):1753-1758.

Cáncer de mama HER2 negativo. Análisis comparativo de población HER2 score cero versus HER2 low.

*C. Alvarez Holguin¹,
S. Barchuk¹, A. Casado¹,
A. Di Sibio², A. Dupont³,
S. Gamarra¹, M. Nasello¹,
M. Yoshida¹, B. Bustos⁵,
P. Rodriguez⁶, A. Nuñez
de Pierro⁷*

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que requiere una evaluación precisa de marcadores tumorales como HER2. Aproximadamente el 15% de los casos presentan sobreexpresión de HER2, crucial para la indicación de tratamientos específicos. Recientemente, se ha identificado el subgrupo HER2-low con baja expresión de HER2, representando un desafío terapéutico. Estudios muestran que nuevos tratamientos como trastuzumab deruxtecan mejoran la supervivencia en pacientes con HER2-low en ciertos escenarios. Este estudio evalúa la proporción y características clínico-patológicas de HER2-low y su supervivencia comparada con HER2-cero.

Material y método

Se realizó un estudio observacional y longitudinal en 745 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo tratadas entre 2005 y 2020 en la

1 División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

2 División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Cosme Argerich.

3 Servicio Anatomía Patológica, Hospital Juan A. Fernández.

4 Departamento de Diagnostico por Imágenes, Hospital Juan A. Fernandez

5 Jefe de Sección Oncología Clínica, Hospital Juan A. Fernández.

6 Jefe de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

7 Consultor Honorario de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

Unidad de Mastología. Hospital Juan A Fernández.
Mayo 2024

Mail de contacto: catheah90@hotmail.com

Unidad de Mastología del Hospital J.A. Fernández, las mismas se dividieron en 2 grupos: HER2-cero y HER2-low. Se analizaron variables clínicas y patológicas, y se realizó un análisis de IDFS utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox.

Resultado

De 745 pacientes con CM HER2 negativo, 54,2% fueron HER2-cero y 45,8% HER2-low. Los tumores HER2-low mostraron mayor prevalencia de estadios avanzados y receptores hormonales positivos. La supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS) a 5 años no mostró diferencias significativas entre HER2-cero y HER2-low, pero hubo diferencias según el estado de expresión de los receptores hormonales.

Conclusión

Los tumores HER2-low mostraron mayor prevalencia de estadios avanzados y mayor expresión de receptores hormonales positivos, pero sin diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad (IDFS) comparado con HER2-cero.

Palabras Clave

Cáncer de mama, HER2-low, receptores hormonales

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease requiring precise evaluation of markers such as HER2. Approximately 15% of cases exhibit HER2 overexpression, crucial for specific treatments. Recently, the HER2-low subgroup with low HER2 expression has been identified, representing a therapeutic challenge. Studies show that new treatments like trastuzumab deruxtecan improve survival in HER2-low patients in certain scenarios. This study evaluates the proportion and clinicopathological characteristics of HER2-low and their survival compared to HER2-zero.

Materials and method

An observational and longitudinal study was conducted on 745 patients with HER2-negative breast cancer treated between 2005 and 2020. They were divided into two groups: HER2-zero and HER2-low. Clinical and pathological variables were analyzed, and an IDFS analysis was performed using the Cox proportional hazards model.

Results

Among 745 patients with HER2-negative breast cancer, 54.2% were HER2-zero and 45.8% were HER2-low. HER2-low tumors showed a higher prevalence of advanced stages and positive hormone receptors. The 5-year invasive disease-free survival (IDFS) showed no significant differences between HER2-zero and HER2-low, but there were differences according to hormone receptor status.

Conclusion

HER2-low tumors showed a higher prevalence of advanced stages and greater expression of positive hormone receptors, but no significant differences in IDFS compared to HER2-zero.

Key words

Breast cancer, HER2-low, hormone receptors

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea desde una perspectiva molecular y clínica, la misma ha sido objeto de investigación intensiva en la última década, desvelando un panorama cada vez más complejo.¹ Este progreso ha redefinido el enfoque en la evaluación de marcadores moleculares cruciales, entre ellos, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).² La precisión en la determinación del estado de HER2 se ha convertido en un componente esencial para la toma de decisiones terapéuticas, con un impacto directo en la supervivencia de las pacientes con CM.¹

Es fundamental señalar que hasta el año 2013, el criterio para definir la positividad de HER2 difería al de la actualidad, estableciéndose entonces como una tinción de membrana uniforme e intensa en el

30% de las células tumorales. Sin embargo, a partir de junio de 2013, esta definición experimentó una modificación, considerando positivo para HER2 a una tinción de membrana en más del 10% de las células.^{3,4} En 2018, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el College of American Pathologists (CAP) publicaron una actualización de las pautas clínicas para la determinación de HER2 en cáncer de mama, marcando un hito en la estandarización de su evaluación.¹ Estas pautas destacaron la necesidad de una evaluación precisa y uniforme de HER2, considerando su influencia en el tratamiento.

El 80-90% de los CM son HER2-negativos y aproximadamente el 15% presentan sobreexpresión de HER2. Aunque esta sobreexpresión confiere un pronóstico desfavorable ofrece la posibilidad de aplicar un enfoque de tratamiento específico con el anticuerpo monoclonal trastuzumab⁵, y su agregado pertuzumab en un esquema combinado con quimioterapia.⁷

El diagnóstico de HER2 positivo actualmente se basa en la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 mediante inmunohistoquímica (IHQ) (puntuación IHQ 3+), o la amplificación del gen mediante técnicas de hibridación in situ (SISH o FISH).¹ Esta sobreexpresión confiere altas tasas de respuesta al tratamiento específico.⁸ Por otro lado, los tumores HER2 negativos, debido a la ausencia de sobreexpresión o amplificación del mismo, históricamente se han clasificado y tratado en función de la expresión de los receptores hormonales, distinguiendo así dos subtipos clínicos principales: luminales (receptores de estrógeno y progesterona positivo), y triple negativo (TN) (estrógeno, progesterona y HER2 negativos).^{9,10} Cabe destacar que a pesar de definirse como HER2 negativos, aproximadamente dos tercios de los tumores con receptores hormonales positivos y un tercio de los tumores con receptores hormonales negativos exhiben una expresión baja de HER2.⁶ Algunos estudios recientes han clasificado a estos tumores en un subgrupo de CM conocido como HER2-low⁵, emergiendo como una entidad distinta entre la población heterogénea de tumores HER2 negativos, cuya proporción en CM no es despreciable.¹¹ Dichos estudios han explorado la implicancia clínica y patológica de esta entidad, brindando una comprensión más profunda de las características clínicas y moleculares que los distinguen de los tumores HER2-positivos^{2,5,8}, subrayando la relevancia de HER2-low como una entidad única dentro del espectro de cánceres de mama, planteando preguntas esenciales sobre la selección de terapias dirigidas para esta población de pacientes.⁸

La combinación de anticuerpos monoclonales anti-HER2 no ha demostrado beneficios clínicamente significativos en el subgrupo HER2 low¹⁰, sin embargo, los avances en el desarrollo de conjugados de anticuerpo-fármaco anti-HER2 como es el trastuzumab deruxtecan

(T-DXd), ha permitido atacar eficazmente los tumores con baja expresión de HER2 en el escenario metastásico. Este enfoque ha demostrado mejorar la supervivencia global de estas pacientes en comparación con las estrategias tradicionales basadas en quimioterapia.^{11,12} A pesar de estos avances, la heterogeneidad de la expresión de HER2 en los tumores mamarios ha planteado desafíos en la clasificación y tratamiento de esta enfermedad.² Se reconoce que se pueden encontrar patrones inusuales de expresión de HER2, que incluyen, por ejemplo, una tinción de membrana fuerte pero incompleta (típica de los carcinomas micropapilares) o una tinción fuerte y completa, pero solo en una subpoblación de células que representan menos del 10 % de toda la población tumoral. La investigación y el análisis integral de HER2-low en ensayos clínicos prospectivos han avanzado considerablemente, permitiendo una comprensión más profunda de las características clínicas y moleculares de este subgrupo, revelando patrones distintivos y proporcionando una base para la comprensión de esta variante de la enfermedad.^{5,8}

OBJETIVO

Los objetivos de este trabajo son:

1. Evaluar la proporción de expresión de HER2-low en nuestra población, previamente definida como HER2 negativa.
2. Describir características clínico-patológicas de pacientes con HER2-low en comparación con aquellas con un puntaje HER2 de cero.
3. Realizar análisis de supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS por sus siglas en inglés) de las cohortes HER2-low vs HER2 cero, así como en subgrupos específicos: HER2-low con expresión de receptores hormonales (RH+), HER2-low sin expresión de receptores hormonales (RH-), en contraste con aquellos HER2 de cero en los mismos subgrupos de tumores.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva, que incluyó pacientes consecutivas con cáncer de mama HER2-low y HER2 negativo, estadios I a III, tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital J. A. Fernández, en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2020. Se obtuvieron los datos clínicos de la base de datos institucional y del Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM/RCM). Se revisaron historias clínicas e informes anatomopatológicos en forma consecutiva. Se excluyeron pacientes con cáncer de mama

bilateral, embarazadas, carcinoma oculto de mama y aquellas que no se logró obtener la información completa en su respectiva revisión de historia clínica.

Un total de 965 pacientes con CM fueron HER2 negativos durante el periodo descrito. Se excluyeron un total de 220 pacientes, de las cuales 70 presentaron CM bilateral, 6 fueron embarazadas, 3 pacientes presentaron diagnóstico de carcinoma oculto y de 141 no se logró obtener información completa de su historia clínica. Por lo tanto, la población en estudio quedó conformada por 745 pacientes con HER2 negativo, de las cuales 404 fueron score cero y 341 fueron HER2-low (score 1+ o 2+ ish negativo). Se realizaron técnicas de hibridación in situ a toda la población HER2 2+, evidenciando ausencia de amplificación.

Se describió y analizó el perfil clínico y anatomo-patológico, de las pacientes HER 0, 1+ y 2+ (ISH negativo) (Guía ASCO/CAP 2018)¹, como así también el tratamiento realizado, recurrencia y mortalidad de los subgrupos mencionados. Las variables en estudio fueron:

- Edad.
- Estatus menopáusico, definido acorde a las guías NCCN para CM.¹³
- Tamaño tumoral, compromiso ganglionar clínico y estadio clínico, según la clasificación TNM de la AJCC 8ª edición.¹⁴
- Tamaño tumoral patológico (pT) y estatus ganglionar patológico (pN) según la clasificación la pTNM de la AJCC/UICC, 8ª edición.¹⁴
- Tipo histológico.
- Grado histológico, categorizado en alto grado vs bajo/ intermedio grado (clasificación de Nottingham).¹⁵
- Invasión linfo-vascular (ILV).¹⁵
- Receptores hormonales de estrógeno y de progesterona (Guía ASCO/CAP 2020).¹⁶
- Tratamiento quirúrgico, categorizado como “mastectomía” y “reseción sectorial”.
- Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.

Se llevó a cabo el análisis de supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS) de la cohorte HER2-low versus HER2 negativo y en los subgrupos específicos comparando HER2 low (con y sin expresión de receptores hormonales) versus HER2-cero (con y sin expresión de receptores hormonales). IDFS se midió en meses desde el día de la cirugía hasta el día en el cual se realizó el diagnóstico de recurrencia loco-regional, a distancia, o muerte. En el caso de las pacientes sin recurrencia de la enfermedad, la IDFS se midió hasta el día de la última consulta registrada en la historia clínica. En el análisis de IDFS se consideró enfermedad, a la presencia de una recurrencia locoregional, enfermedad contralateral o recurrencia a distancia.¹⁷

Se definió como recurrencia local a un nuevo evento que involucra la mama o piel y/o pared torácica ipsilateral posterior a un tratamiento quirúrgico por CM. Se consideró recurrencia regional a la presencia de CM invasor en axila, ganglios linfáticos regionales (supraclaviculares, infraclaviculares, o mamarios internos), pared torácica y/o piel de la mama ipsilateral. Se definió como recurrencia a distancia a la presencia de enfermedad metastásica que haya sido confirmada con histología o haya sido diagnosticada clínicamente mediante imágenes altamente sugestivas de la misma.¹⁸

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado, según correspondiera.

Para analizar el efecto de las condiciones HER-low en IDFS, se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox en un modelo de regresión multivariada. Los riesgos relativos fueron informados como Hazard ratio (HR). Las probabilidades de padecer el evento de interés en función del tiempo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Descripción de la serie

En este estudio, se incluyeron un total de 745 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo, estadio I a III, seleccionadas de una población inicial de 965 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (RIC 21,5-77,2). La proporción de HER2-cero fue 54,2% (IC95%=50,6-57,8%, $n=404/745$) y de HER2-low, 45,8% (IC95%=42,2-49,2%, $n=341/745$).

Antes de mayo de 2013, se intervinieron quirúrgicamente a 463 pacientes (62,15%) y luego de esa fecha a 282 pacientes (37,85%). Entre las operadas antes de esa fecha, se observaron 254 pacientes con tumores HER2-cero (54,86%) y 209 HER2-low (45,14%), mientras que, entre las operadas luego, se observaron 150 pacientes con tumores HER2-cero (53,19%) y 132 HER2-low (46,81%). No se observaron diferencias estadísticamente en las proporciones de HER2-low antes y después de mayo de 2013 ($p=0,658$).

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad media de presentación ($p=0,72$), estatus menopáusico ($p=0,69$), tamaño tumoral clínico ($p=0,09$), estatus

ganglionar axilar clínico ($p=0,21$), tipo histológico ($p=0,17$), grado histológico ($p=0,11$), tamaño tumoral patológico ($p=0,43$), e ILV ($p=0,33$) (Tabla 1). Sin embargo, se puede observar en el subgrupo HER2-low una tendencia a presentarse como tumores clínicos y patológicamente más grandes, de alto grado histológico, con presencia de invasión linfovascular y con mayor compromiso ganglionar tanto clínico como patológico (Tabla 1).

En la cohorte HER2-low, se destacó una mayor prevalencia de tumores en estadios anatómicos avanzados en comparación con los tumores HER2-cero ($41,6\%$ vs $32,6\%$ $p=0,019$), como así también se evidenció una mayor proporción de tumores con expresión de receptores hormonales positivos ($92,6\%$ vs. $87,6\%$ $p=0,02$) (Tabla 1).

En cuanto a las características de los tratamientos indicados, hubo mayor proporción de cirugías radicales en el grupo HER2-low ($30,5\%$ vs $21,0\%$ $p=0,003$) y mayor uso de quimioterapia ya sea neoadyuvante o adyuvante en dicho grupo ($55,1\%$ vs $47,5\%$ $p=0,03$) (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y anatómo-patológicas para tumores HER2-cero y HER2-low.

Variables	Todas n (%)	HER2-cero (score 0) n (%)	Her 2-low (score 1+2+ ISH neg) n (%)	valor de p
N	745 (100)	404 (54,2)	341 (45,8)	-
Edad, media \pm SD	58,3 \pm 12,9	58,4 \pm 12,8	58,1 \pm 13,1	0,7268
Estatus menopáusico				
Premenopáusica	224 (30,07)	119 (29,46)	105 (30,79)	0,692
Postmenopáusica	521 (69,93)	285 (70,54)	236 (69,21)	
Tamaño tumoral clínico				
cT1	420 (56,38)	244 (60,40)	176 (51,61)	0,091
cT2	231 (31,01)	116 (28,71)	115 (33,72)	
cT3	59 (7,92)	29 (7,18)	30 (8,80)	
cT4	35 (4,70)	15 (3,71)	20 (5,87)	
Estatus ganglionar axilar clínico				
cN0	572 (76,78)	318 (78,71)	254 (74,49)	0,218
cN1	150 (20,13)	77 (19,06)	73 (21,41)	
cN2-cN3	23 (3,09)	9 (2,23)	14 (4,11)	
Estadio Clínico Tumoral				
1	393 (52,75)	232 (57,43)	161 (47,21)	0,019
2	274 (36,78)	132 (32,67)	142 (41,64)	
3	78 (10,47)	40 (9,90)	38 (11,14)	
Histología				
Ductal invasor	615 (82,55)	324 (80,20)	291 (85,34)	0,176
Lobulillar invasor	62 (8,32)	39 (9,65)	23 (6,74)	
Otro invasor	68 (9,13)	41 (10,15)	27 (7,92)	

Grado histológico				
Bajo-moderado	585 (78,52)	326 (80,69)	259 (75,95)	0,117
Alto	160 (21,48)	78 (19,31)	82 (24,05)	
ILV				
Ausente	507 (68,05)	281 (69,55)	226 (66,28)	0,339
Presente	238 (31,95)	123 (30,45)	115 (33,72)	
Receptores hormonales				
Negativo	75 (10,07)	50 (12,38)	25 (7,33)	0,023
Positivo	670 (89,93)	354 (87,62)	316 (92,67)	
Tamaño tumoral patológico				
0-20 mm	436 (58,52)	245 (60,64)	191 (56,01)	0,439
21-50 mm	250 (33,56)	129 (31,93)	121 (35,48)	
≥50 mm	59 (7,92)	30 (7,43)	29 (8,50)	
Estatus ganglionar axilar patológico				
pN0	473 (63,49)	259 (64,11)	214 (62,76)	0,071
pN1	127 (17,05)	77 (19,06)	50 (14,66)	
pN2- pN3	145 (19,46)	68 (16,83)	77 (22,58)	

SD: Desvío estándar, RIC: rango intercuartilo, ILV: Invasión linfo-vascular,

Tabla 2. Características de tratamientos.

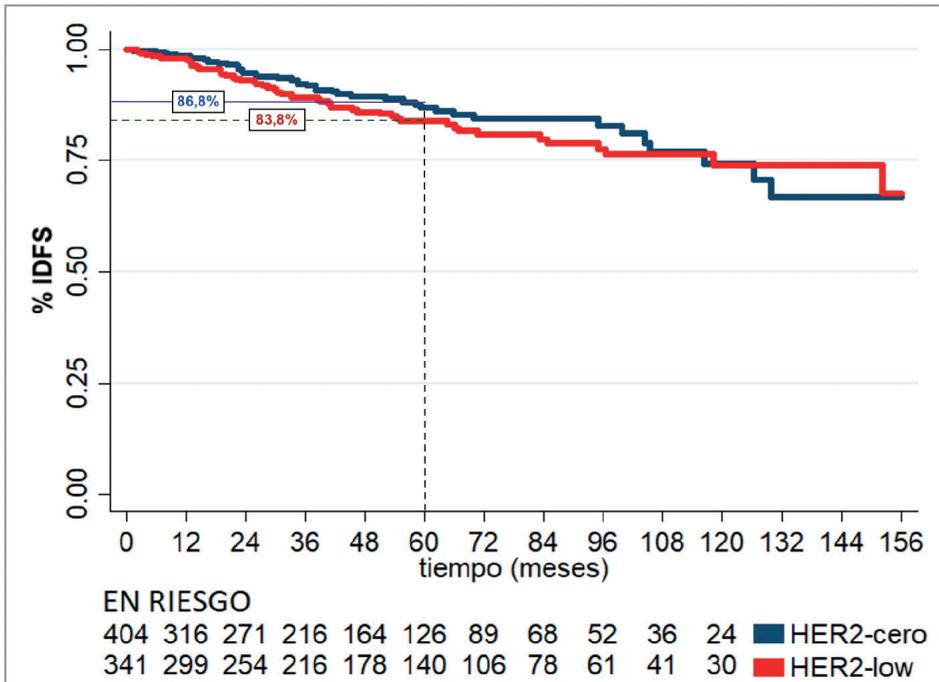
Variables	Todas n (%)	HER2-cero (score 0) n (%)	Her 2-low (score 1+-2+ ISH neg) n (%)	valor de p
Cirugía mamaria				
Conservadora	556 (74,63)	319 (78,96)	237 (69,50)	0,003
Mastectomía	189 (25,37)	85 (21,04)	104 (30,50)	
Quimioterapia, neo o adyuvante				
No	365 (48,99)	211 (52,48)	153 (44,87)	0,039
Si	380 (51,01)	192 (47,52)	188 (55,13)	

Análisis de IDFS según estatus HER2

IDFS a 5 años fue de 86,88% (IC95%=81,78-90,64%) y 83,82% (IC95%=78,61-87,86%) ($p=0,2235$) para las pacientes HER2 cero y HER2-low, respectivamente (HR=1,32, IC95%=0,84-2,09).

La tasa de incidencia para eventos (en IDFS) fue mayor pero no estadísticamente significativa entre las pacientes HER2-low respecto de los HER2-cero (3,48 eventos 100 personas/año vs. 2,73 eventos 100 personas/año respectivamente; $p=0,1128$). En un subanálisis según el estatus del HER2 (cero vs 1+ vs 2+), tampoco se vieron diferencias significativas en IDFS ($p=0,1056$).

Gráfico 1. Curvas de Kaplan Meier para IDFS según estatus HER2 (cero vs. low).

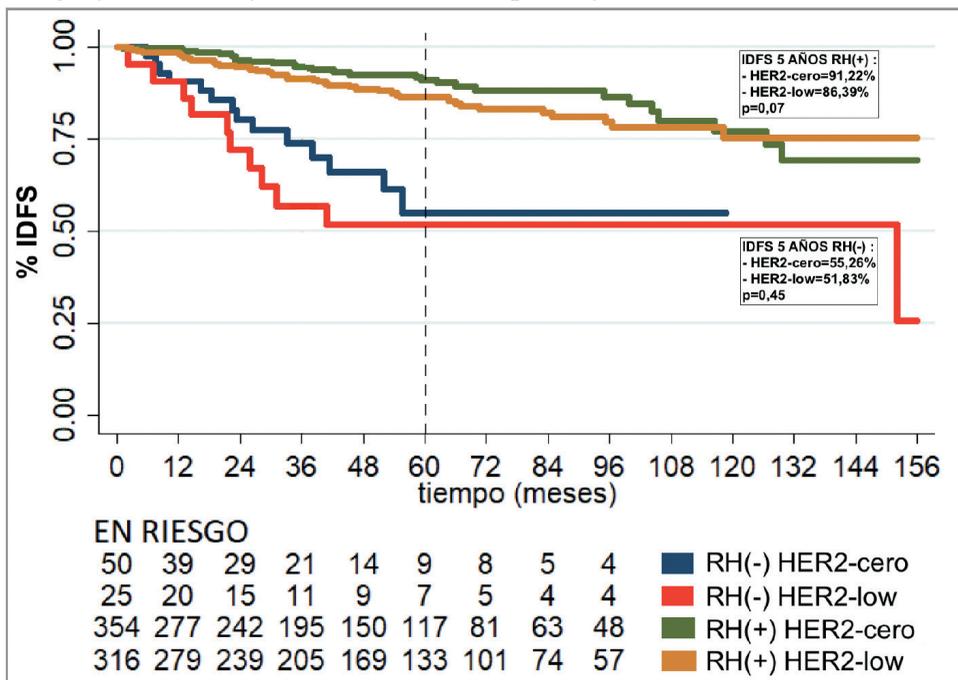


Análisis de IDFS según estatus de receptores hormonales y HER2.

A igual expresión de RH, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en IDFS según estatus de HER2. En pacientes con tumores RH negativos, IDFS a 5 años fue de 55,26% (IC95%=34,10-72,11%) y 51,83% (IC95%=28,82-70,67%) para pacientes con tumores HER2 cero y HER2-low, respectivamente (p=0,4536). En pacientes con tumores RH positivos, IDFS a 5 años fue de 91,22% (IC95%=86,34-94,41%) y 86,39% (IC95%=81,16-90,25%) para pacientes con tumores HER2 cero y HER2-low, respectivamente (p=0,0780).

A igual estatus de HER 2, se observó mayor supervivencia en la población RH positiva con respecto a la población RH negativa, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=<0,0001).

Gráfico 2. Curvas de Kaplan Meier para IDFS según estatus HER2 (cero vs. low) y expresión de receptores hormonales (RH neg vs. RH positivos).



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos del estudio clínico DESTINY-Breast04 (NCT03734029) han establecido la utilidad clínica de la categoría HER2-low en CM, lo que ha llevado a la aprobación del conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) como la primera terapia dirigida a CM HER2-low en enfermedad metastásica.^{12,24} Sin embargo, el beneficio de fármacos anti HER2 en enfermedad temprana, aún no ha sido demostrado.

Investigaciones recientes sugieren que los cánceres de mama catalogados como HER2-low y HER2-cero podrían representar entidades diferentes^{20,21}, aunque diversas series han revelado características comunes entre ellos.²⁴

En nuestra población, los tumores HER2-low representaron el 45,8% del total de tumores HER2 negativos. Así mismo, observamos una mayor prevalencia de tumores con expresión de receptores hormonales positivos en el grupo HER2-low en comparación con el grupo HER2-cero (92,6% vs 87,6%, p=0,02).

Varios estudios muestran que la frecuencia del fenotipo HER2-low oscila entre el 45-55%.^{2,5,8} Recientemente Schettini F. y colaboradores han presentado la distribución de los subtipos intrínsecos según PAM50 de una cohorte retrospectiva de 1.576 CM HER2 negativo. En este estudio se evidenció que los tumores HER2-low se encuentran con más frecuencia en la enfermedad que expresa receptores hormonales comparada con los tumores receptores hormonales negativos (65,4% vs 36,5%, $p < 0,001$), tanto para la categoría por inmunohistoquímica 1+ (43,8% vs 26,8%) como 2+ (21,6 vs 9,8%)^{6,22}, lo cual sugiere que la expresión de receptores hormonales y genes luminales puede ser el principal factor oncológico en los tumores HER2-low.²¹ Agostineto E. y colaboradores analizaron una cohorte retrospectiva de tumores primarios, extraídos del conjunto de datos de cáncer de mama generado por la Red de Investigación de TCGA (The Cancer Genome Atlas Program), en el cual se identificó una mayor proporción de HER2-low en los tumores con RH positivos comparados con RH negativos (41,8% vs. 9,2%).²²

En nuestra cohorte HER2-low, se destacó una mayor proporción de tumores en estadios anatómicos avanzados en comparación con los tumores HER2-cero (41,6% vs 32,6% $p = 0,019$). Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de presentación ($p = 0,72$), estatus menopáusico ($p = 0,69$), tamaño tumoral clínico ($p = 0,09$), estatus ganglionar axilar clínico ($p = 0,21$), tipo histológico ($p = 0,17$), grado histológico ($p = 0,11$) y tamaño tumoral patológico ($p = 0,43$), se puede observar que la cohorte HER2-low tiene tendencia a presentar tumores clínico y patológicamente más grandes, de alto grado histológico, con presencia de invasión linfocelular y con mayor compromiso ganglionar tanto clínico como patológico. También pudimos observar que el tipo histológico más frecuente para HER2-cero fue el ductal (NST). Analizando las variables clínico-patológicas, Schettini y colaboradores, evidenciaron que los tumores HER2-low presentaron tamaños tumorales más grandes ($p = 0,007$) y mayor afectación ganglionar ($p = 0,010$) en comparación con los tumores HER2-cero. No observaron diferencias estadísticamente significativas en términos del estatus menopáusico ($p = 0,898$) y grado histológico ($p = 0,175$).⁶ Sin embargo, cabe destacar que en el ensayo NSABP B-47 en el subgrupo HER2 2+ prevalecieron los tumores de alto grado histológico.²³

Denker y colaboradores realizaron el análisis de cuatro ensayos clínicos con un total de 2.310 pacientes. Ellos encontraron diferencias significativas con mayor expresión de receptores hormonales y mayor compromiso axilar en el grupo HER2-low. Según el autor, los tumores

HER2 2+ no amplificados, se asociaron a mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico y mayor frecuencia de metástasis ganglionares.^{5,19}

En nuestra serie, el 51% de las pacientes realizaron alguna forma de quimioterapia, ya sea neoadyuvante o adyuvante, siendo más frecuente la indicación en el grupo HER2-low (55,1% vs 47,5% $p=0.03$). Asimismo, se observó mayor proporción de cirugías radicales en el grupo HER2-low (30,5% vs 21,0% $p=0,003$). Esto puede explicarse teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado en cuanto a la tendencia de este subgrupo a presentar tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico y con mayor compromiso ganglionar.

En nuestra cohorte, con una mediana de seguimiento de 46 meses, no se observaron diferencias significativas en IDFS al comparar los subgrupos HER2 low y HER2 cero ($p=0,1817$). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas al realizar un subanálisis de HER2 1+ vs HER2 2+ ISH negativo. Sin embargo, se observó una tasa de incidencia para eventos de IDFS mayor para la población HER2-low, aunque sin alcanzar la significancia estadística. A igual expresión de RH, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en IDFS según estatus de HER2 (cero vs low), aunque en el subgrupo de pacientes con enfermedad RH positivo se evidenció una ligera tendencia a peor supervivencia para los tumores HER2-low ($p=0,0780$). A igual estatus de HER 2, se observó mayor supervivencia en la población RH positiva con respecto a la población RH negativa, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,0001$)

En el estudio de Agostinetti y col. no se encontraron diferencias significativas en términos de IDFS, PFI (intervalo libre de progresión) y OS (supervivencia global), al comparar enfermedad HER2-low vs HER2-cero. Sin embargo, estos autores evidenciaron que los tumores HER2-low/ RH+ presentaron mejores tasas de IDFS y PFI en comparación con los tumores HER2-low/ RH-, ($p=0,01$ y $p=0,0066$, respectivamente), lo cual subraya aún más la heterogeneidad existente dentro del grupo HER2-low.²²

Un análisis de 28.280 pacientes con cáncer de mama realizado por Tan y colaboradores mostró que los resultados para pacientes con cáncer de mama HER2-low eran mejores que para aquellos con enfermedad HER2-cero, incluyendo el intervalo libre de recurrencia ($HR=0,88$, $IC95\%$ 0,82-0,93, $p=0,001$) y la supervivencia global ($HR=0,82$, $IC95\%$ 0,76-0,89, $p=0,001$), siendo estas diferencias independientes de la expresión de los receptores hormonales.²⁵ Estos hallazgos coinciden con los expuestos por Denkert y col ($n=2.310$) que mostraron una mejor IDFS y OS en CM HER2-low en comparación con CM HER2-cero.

Sin embargo, es este estudio, las diferencias en supervivencia más relevantes se observaron sólo en el subgrupo RH negativos.^{8,25}

En consonancia con los resultados de nuestra serie, otros estudios^{9,23} muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia al comparar los grupos HER2-low y HER2-neg, mientras que otros²¹ sugieren que los tumores HER2-low presentan peor pronóstico.

Las diferencias en los resultados entre los diversos estudios publicados pueden estar influenciadas por los puntos finales analizados, la duración del seguimiento y el tamaño muestral. Se observa que las diferencias estadísticamente significativas se logran principalmente en los estudios más grandes y que las comparaciones entre HER2 con IHQ 1+ e IHQ 2+ también pueden desempeñar un papel crucial en la variabilidad de los hallazgos.²⁵

Si bien en nuestra serie no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años según estatus HER2 negativo (cero vs low), en los tumores con receptores hormonales negativos, a partir de los 2 años de seguimiento se puede observar una tendencia a menor supervivencia en el grupo HER2-low, la cual se mantiene hasta los 4 años (Gráfico 2). Esto da lugar al interrogante de si el uso de un tratamiento específico en forma precoz sería capaz de modificar estos resultados clínicos.

Aunque se han documentado diferencias en cuanto a la presentación clínica y características pronósticas anatomopatológicas entre los carcinomas de mama HER2-low y HER2-cero, la mayoría de los estudios han encontrado diferencias mínimas o nulas en el pronóstico después de ajustar por el estado de los receptores hormonales. En conjunto, la evidencia no respalda la idea de que el HER2-low constituya un subtipo biológicamente distinto del cáncer de mama, sino más bien un grupo heterogéneo de tumores, cuya biología se rige principalmente por la presencia o ausencia de expresión de receptores hormonales. No obstante, es importante destacar que la expresión HER2-low sigue siendo un objetivo terapéutico útil en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.^{10,24}

La utilidad clínica de la diferenciación de CM temprano como HER2-low o negativo, sigue siendo tema de controversia. Se requieren nuevas investigaciones para esclarecer con mayor precisión la biología de estos subtipos tumorales y sus implicaciones terapéuticas. Un mayor entendimiento de este nuevo subtipo podría significar una oportunidad para que un amplio espectro de pacientes se beneficie de terapias dirigidas anti HER2. Sin embargo, en la actualidad, existe

una notable falta de información respecto a las diferencias clínicas entre estos grupos, así como una comprensión insuficiente de la biología subyacente.^{20,21} Los resultados obtenidos en nuestro estudio, informan sobre las características específicas de las pacientes con CM HER2-low en nuestra población, ofreciendo una valiosa perspectiva que podría ser de utilidad para futuros estudios.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de tumores en estadios avanzados y una mayor expresión de receptores hormonales en el grupo HER2-low. Aunque no hubo diferencias significativas en otras características clínicas y patológicas entre los subgrupos, se observó una tendencia hacia tumores clínicamente y patológicamente más grandes, de alto grado histológico y con mayor compromiso ganglionar en el grupo HER2-low.

No se observaron diferencias significativas en IDFS entre los tumores HER2-cero y HER2-low, tanto en la cohorte global de tumores HER2 negativos como en los subgrupos con y sin expresión de receptores hormonales. Sin embargo, se evidenció una tendencia a mejor supervivencia en los tumores HER2 cero.

REFERENCIAS

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122.
2. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1951-1962.
3. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. 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.
4. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. 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. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.
5. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berriño E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul;72:123-135.
6. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Jan 4;7(1):1.
7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, 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 Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278-84.
8. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1151-1161.
9. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022 May 20;8(1):66.
10. Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023 Aug;34(8):645-659.
11. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Oct 12;7(1):137.
12. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
13. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2024 - January 25, 2024.
14. 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 Mar;67(2):93-99.
15. Fitzgibbons PL, Bose S, Chen Y, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Version: Invasive Breast 4.1.0.0. College of American Pathologists, January 2018.
16. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366.
17. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 20;39(24):2720-2731.
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25:2127-2132.
19. Yang YL, Fan Y, Lang RG, et al. Genetic heterogeneity of HER2 in breast cancer: impact on HER2 testing and its clinicopathologic significance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;134(3):1095-102.
20. Won H. S, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res*. 2022 Mar 21;24(1):22.

21. Gamrani S, Akhouayri L, Boukansa S, Karkouri M, El Fatemi H. The Clinicopathological Features and Prognostic Significance of HER2-Low in Early Breast Tumors Patients Prognostic Comparison of HER-Low and HER2-Negative Breast Cancer Stratified by Hormone Receptor Status. *Breast J.* 2023 Nov 30;2023:6621409.
22. Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 5;13(11):2824.
23. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):444-453.
24. Curigliano G, Dent R, Earle H, et al. Open questions, current challenges, and future perspectives in targeting human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer. *ESMO Open.* 2024 Apr 12;9(4):102989.
25. Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med.* 2022 Mar 17;20(1):105

DEBATE

Dr. Terrier: Discutimos y comentamos el trabajo de la doctora Álvarez Holguín. ¿Alguien quiere la palabra? Te felicito, muy completo, muy profundo y prolijo el análisis estadístico, como siempre en el grupo. Creo que es muy importante sobre todo porque es uno de los temas más nuevos, para los mastólogos, para los patólogos, para informar el HER2 low y que estos análisis son muy importantes e interesantes. Todavía no tiene, pero falta poco, para que tenga más implicancias clínicas y por supuesto, terapéuticas, por lo menos en cáncer inicial. Ya todo depende de las aprobaciones del trastuzumab-deruxtecan. Creo que otro de los puntos importantes, que vos lo dijiste, pero que lo resaltabas más mientras te escuchaba es, todavía falta bastante desentrañar, vos mismo presentaste los trabajos con resultados opuestos, la relación del HER2 low con los receptores hormonales. Eso lo manifiestan ustedes y también está en los trabajos. Importante desde ya en esto el trabajo de los patólogos, les recuerdo que por suerte tenemos en Argentina las normas de diagnóstico y de informe del HER-2 low que hizo la SAP (Sociedad Argentina de Patología) que se presentaron acá mismo en la primera sesión del año de la SAM, de nuestra Sociedad y que justamente hoy está y es parte del trabajo, una de las autoras de esa norma, que es la Dra. Dupont. Serían mis puntos más importantes para resaltar del trabajo. ¿Alguien quiere hacer un comentario o alguna opinión? Bueno, muchas gracias Dra.

Linfocitos infiltrantes tumorales (tils): Factor predictivo de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cancer de mama.

Romina Piva¹, Maximiliano Ramírez², Esteban Agustín³

RESUMEN

Introducción

Debido a que un número cada vez mayor de pacientes con cáncer de mama (CM) son tratados con quimioterapia neoadyuvante (QNA), sería trascendental la identificación de un biomarcador para predecir la probabilidad de respuesta patológica completa (pCR) en determinadas pacientes. Estudios previos demostraron la asociación de altos niveles de linfocitos infiltrantes tumorales estromales (TILs) con una mayor tasa de pCR en el contexto de la QNA.

Objetivo

Evaluar los TILs como factor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia.

Resultado

N=34. En el 41% de pacientes con TILs "bajo" en biopsia core, se obtuvo una respuesta patológica con enfermedad residual extensa, o quimioresistencia. En los clasificados como TILs "altos", el 75% de las

1 Médica, especialista en Tocoginecología, Fellowship en Mastología, Sanatorio Allende, Córdoba.

2 Especialista en Anatomía patológica, Médico de planta en Sanatorio Allende y Hospital Italiano de Córdoba.

3 Especialista en Tocoginecología y Oncología Genitomamaria. Jefe de servicio de Ginecología, Sanatorio Allende.

Mail de contacto: rominafpiva@gmail.com

pacientes tuvo una respuesta patológica completa ($p=0,001$). En el análisis por subtipo molecular, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión

Los TILs en biopsia core de tumor primario de cáncer de mama, constituyen un biomarcador predictivo de respuesta patológica completa en cáncer de mama TN y HER2+ post QNA. Se requiere mayor investigación para determinar su utilidad clínica en tumores luminales.

Palabras Clave

CM: cáncer de mama, QNA: quimioterapia neo adyuvante, pCR: respuesta patológica completa, TILs: linfocitos infiltrantes tumorales estromales

ABSTRACT

Introduction

Since an increasing number of patients with breast cancer (BC) are treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC), the identification of a biomarker to predict the probability of pathological complete response (pCR) in certain patients would be transcendental. Previous studies demonstrated the association of high levels of tumor-infiltrating stromal lymphocytes (TILs) with a higher rate of pCR in the context of QNA.

Objective

To evaluate TILs as a predictor of response to neoadjuvant therapy.

Results

N=34. In 41% of patients with "low" TILs on core biopsy, a pathologic response with extensive residual disease, or chemoresistance, was targeted. While in those classified as "high" TILs, 75% of the patients had a complete pathological response ($p=0.001$). In the analysis by molecular subtype, there were no statistically significant differences.

Conclusion

TILs in core biopsy of primary breast cancer tumor constitute a predictive biomarker of complete pathological response in TN and HER2+ breast cancer after QNA. Further research is required to determine its clinical utility in luminal tumors.

Key words

MC: breast cancer, QNA: neoadjuvant chemotherapy, pCR: pathological complete response, TILs: stromal tumor-infiltrating lymphocytes

INTRODUCCIÓN

En Argentina, el cáncer de mama (CM) constituye el cáncer más frecuente del sexo femenino, con 22.024 casos anuales en el año 2020, representando el 32,1% de todos los tumores malignos en mujeres y una tasa de incidencia de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres.¹

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva y tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, reducir el tamaño tumoral y proporcionar información sobre la respuesta al tratamiento. La QNA en cáncer de mama temprano conduce a altas tasas de respuesta clínica (70% a 90%), con una tasa de respuesta patológica completa (pCR) que varía del 30-58%²⁻⁴, y está demostrado que una pCR se correlaciona con una mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.⁵⁻⁷ Debido a que un número cada vez mayor de pacientes con CM son tratados con QNA, sería trascendental la identificación de un biomarcador para predecir la probabilidad de pCR en determinadas pacientes.

El papel de los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) en el CM se ha investigado en las últimas décadas.⁸⁻⁹ Estudios previos demostraron la asociación de altos niveles de TILs con una mayor tasa de pCR en el contexto de la QNA.¹⁰⁻¹¹ Esta asociación parece ser más fuerte en los subtipos de cáncer de mama triple negativos y HER2 positivos, mientras que en los subtipos luminales es menos clara y está potencialmente limitada por la heterogeneidad tumoral.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar los TILs como factor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia.

OBJETIVO

Objetivo principal.

1. Correlacionar el porcentaje de TILs en biopsias Core y la respuesta a la QNA en el total de pacientes con cáncer de mama.

Objetivos secundarios.

1. Correlacionar el porcentaje de TILs en biopsia Core y la respuesta a la QNA en los distintos subtipos moleculares: Luminal A, luminal B, luminal B HER2+, HER2+ RH- y Triple Negativo (TN).

2. Correlacionar otros factores pronósticos y predictivos con pCR: edad, tamaño tumoral, infiltración perineural, grado nuclear, subtipo tumoral.

MATERIALES Y MÉTODO

Se recolectaron datos de manera retrospectiva, en el Sanatorio Allen-de de Córdoba, desde el año 2016 a abril de 2020 inclusive.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que recibieron tratamiento sistémico previo a la cirugía.
- Todos los subtipos tumorales.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores multicéntricos o multifocales.
- Pacientes con tumores bilaterales.
- Pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.
- Pacientes que iniciaron el tratamiento con cirugía
- Pacientes sin preparado histológico de biopsia Core (por ejemplo, punzadas en otra institución).

Estudio anatomopatológico

Se seleccionó un preparado histológico coloreado con hematoxilina-eosina del tumor primario de cada paciente, las cuales fueron analizadas por el médico anatomatólogo de la institución. Se determinó el porcentaje de TILs según las recomendaciones del *International TILs Working Group 2014*¹², dividiendo las pacientes en 3 grupos: bajo= menor al 10%, intermedio= 10-50% y alto= mayor a 50%. La lectura se realizó sobre 10 campos de gran aumento, cuantificando el infiltrado inflamatorio del estroma tumoral. Se consideró

pCR la ausencia de carcinoma invasor en pieza quirúrgica y ganglios axilares (ypT0/is ypN0). Las pacientes se clasificaron en base a la escala de "Residual Cancer Burden" (RCB), según la respuesta a QNA.

Análisis estadístico

Con los datos recopilados de las historias clínicas se creó una base de datos de tipo Excel, la que posteriormente se utilizó para los procesamientos estadísticos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicaron test de Kruskal Wallis o T de Student en la comparación de medias (previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilks) y test de chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia igual a 0,05. Para los procesamientos estadísticos se utilizó el soft estadístico InfoStat (v.2020).

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo conformada por un total de 34 pacientes (n=34) con cáncer de mama. La edad media de las mismas, fue de 45,4 años (DE=10,4), todas las edades comprendidas entre los 30 y los 70 años. Los esquemas de neoadyuvancia mayormente utilizados fueron doxorubicina con ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal (n=13) y docetaxel con trastuzumab y pertuzumab, en pacientes HER2+ (n=8). Las características generales de la muestra se describen en la Tabla 1.

Correlación de TILs con la respuesta patológica post NA en el total de pacientes.

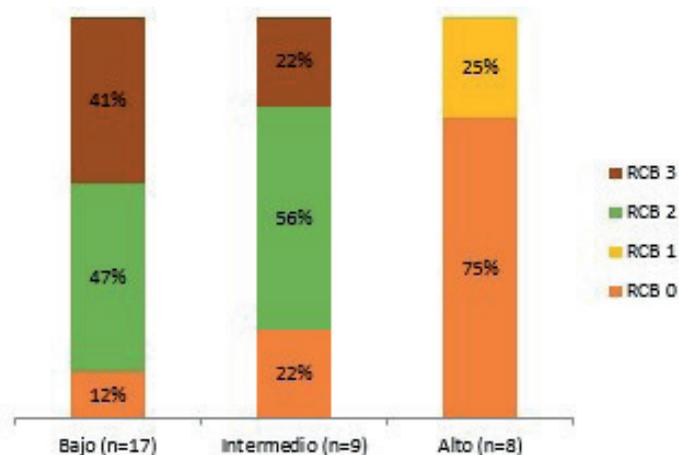
En el 41% de pacientes con TILs "bajo" en biopsia, se objetivó una respuesta patológica con enfermedad residual extensa, o quimiorresistencia. Mientras que en los clasificados como TILs "altos", el 75% de las pacientes tuvo una respuesta patológica completa. El resultado tuvo significancia estadística (p=0,001). La correlación entre el porcentaje de TILs en biopsias y respuesta patológica post NA se objetiva en la Figura 1.

Tabla 1. Características generales de la muestra. N=34

Características (n=34)	Número	%
Tipo Histológico		
- Carcinoma Ductal invasor NOS	29	85,3
- Carcinoma Ductolobulillar	3	8,8
- Carcinoma Lobulillar invasor	1	2,9
- Otro	1	2,9
<i>Subtipo tumoral</i>		
- Luminal A	2	5,9
- Luminal B	11	32,4
- Luminal Her 2 neu	10	29,4
- Her 2 + RH -	5	14,7
- Triple negativo	6	17,6
Tamaño tumoral pre NA (media)		
- Ecografía	3,7 cm	
- Mamografía	4,1 cm	
- Resonancia magnética	5 cm	
Tamaño tumoral post NA (media)		
- Anatomía patológica pieza quirúrgica	1 cm	
Cirugía mamaria		
- Cirugía conservadora	21	61,8
- Mastectomía	13	38,2
Cirugía axilar		
- Biopsia de ganglio centinela	25	73,5
- Vaciamiento axilar	9	26,5
Carcinoma In situ residual		
- Carcinoma Ductal in situ	27	79,4
- Carcinoma Lobulillar in situ	1	2,9
- No	6	17,6

Figura 1. Respuesta a QNA según TILs en biopsia ($p=0,001$).

RCB: Residual Cancer Burden.



Correlación de TILs con la Respuesta patológica post NA según subtipo molecular.

Se objetivó que la mayor cantidad de pacientes con respuesta patológica completa pertenecían a los tumores de mama subtipo molecular HER2+ RH- y TN. Del grupo con tumores HER2+ RH-, 4 de 5 pacientes tuvieron una respuesta patológica completa y de éstas, 3 pacientes tenían TILs “altos” en biopsia core. En el grupo de pacientes con tumores TN, 3 de 6 pacientes tuvieron pCR y de ellas, 2 pacientes tenían TILs “altos”. En contraposición, en los subtipos luminales, las pacientes con pCR fueron menos (2 luminal HER2+ y 1 luminal B) y tuvieron mayor cantidad de pacientes con respuesta patológica parcial con enfermedad residual moderada y quimio resistencia. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La correlación de TILs y respuesta patológica post NA se objetiva en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuesta a QNA según TILs en biopsia, por subtipo tumoral.

RCB: Residual Cáncer Burden.

Subtipo tumoral	TILs en biopsia	Respuesta patológica post QNA				p-valor
		RCB 0	RCB 1	RCB 2	RCB 3	
Luminal A (n=2)	Bajo Medio Alto				2	---
Luminal B (n=11)	Bajo Medio Alto	1		7	2 1	0,231
Luminal HER2+ (n=10)	Bajo Medio Alto	1 1	1	3	3 1	0,052
HER2+ (n=5)	Bajo Medio Alto	1 3	1			0,576
Triple negativo (n=6)	Bajo Medio Alto	1 2		1 2		0,135

Correlación de factores clínico patológicos con pCR

De todos los factores clínicos patológicos, se objetivó que además de los TILs, el subtipo tumoral tuvo relación significativa con la pCR (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación de factores pronósticos y predictivos con pCR.

Variables	Categorías	RCBO (N=10)	RCB1-RCB2 (N=15)	RCB3 (N=9)	p-valor
Edad (años)	< 50	8	10	6	0,739
	≥ 50	2	5	3	
Tamaño previo resonancia (cm)		5,5 ±2,3	4,9 ±2,3	4,6 ±2,2	0,642
Tamaño previo ecografía (cm)		3,5 ±1,1	4,0 ±1,9	3,3 ±2,1	0,626
Grado nuclear	Grado 2	1	5	3	0,373
	Grado 3	9	10	6	
Infiltración perineural	Si	0	1	2	0,216
	No	10	14	7	
TILS en biopsia	Bajo	2	8	7	0,016
	Intermedio	2	5	2	
	Alto	6	2	0	
Subtipo molecular	Luminal A	0	0	2	
	Luminal B	1	7	3	
	Luminal B HER 2 +	2	4	4	
	HER 2+	4	1	0	
	Triple Negativo	3	3	0	

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente evaluación muestran que es posible evaluar el porcentaje de TILs en CM y su probabilidad de pCR a la QNA. El 75% de las pacientes que presentaban TILs altos en la biopsia core, tuvieron pCR, comparado con aquellas que tenían TILs bajos en donde el 41% tuvo una respuesta residual moderada o quimioresistencia, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,001).

En un trabajo de Denkert¹³ que incluyó todos los factores clinicopatológicos predictivos conocidos, el porcentaje de linfocitos intratumorales fue un parámetro independiente significativo para la respuesta patológica completa, con una tasa de pCR del 42% para aquellas pacientes con TILs altos. De igual manera, en un trabajo de Rin Yamaguchi¹⁴, evaluaron factores patológicos predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: porcentaje de TILs, grado histológico, tipo de tumor según la biología (receptores hormonales y HER2), edad, y estadificación TNM. En el análisis univariado, los TILs altos, el grado histológico alto, los receptores hormonales negativos/ HER2+ se asociaron significati-

vamente con pCR (93,7%, $p < 0,0001$; 81,3%, $p = 0,0206$; 43,7%, $p = 0,014$, respectivamente). En el análisis multivariable, los TILs altos fueron el mejor predictor independiente de pCR (odds ratio= 4,7; intervalo de confianza= 2,2-10,06; $p < 0,0001$).

En nuestro trabajo, en cuanto a la correlación de otros factores clínicos patológicos, sólo los TILs ($p = 0,016$) y el subtipo molecular ($p = 0,022$) tuvieron relación significativa con pCR. Esta asociación se objetivó en mayor porcentaje en el subgrupo de TILs altos y en el subgrupo HER2+, respectivamente. Por último, en cuanto a la correlación de TILs como factor predictivo de respuesta a QNA en el análisis por subtipo molecular, si bien los tumores HER2+ y TN tuvieron mayor proporción de TILs altos y mayor pCR, no hubo diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados podrían deberse al tamaño pequeño de nuestra muestra. Varios estudios objetivaron esta diferencia entre los distintos subtipos moleculares. En un metaanálisis publicado por Yan Mao y col.¹⁵ que incluyó un total de 13 estudios ($n = 3251$), los TILs predijeron tasas más altas de pCR en el cáncer de mama TN (OR= 2,49, IC95 %: 1,61-3,83) y HER2+ (OR= 5,05, IC95 %: 2,86-8,92), pero no en tumores luminales (OR= 6,21, IC95%: 0,86-45,15). Resultados similares fueron publicados por Franziska Würfel y col.¹⁶ y Sylvia Adams y col.¹⁷ en donde, además, los TILs altos se asociaron con un beneficio en supervivencia en el cáncer de mama HER2+ y el TN.

Las principales limitaciones de este trabajo fueron principalmente el tamaño de la muestra y, por otro lado, la recolección retrospectiva de los datos. Sin embargo, nuestra experiencia puede ser de utilidad para llevar a cabo nuevos estudios de investigación.

CONCLUSIÓN

Los TILs en la biopsia core del tumor primario del cáncer de mama, constituyen un biomarcador predictivo de respuesta patológica completa en cáncer de mama TN y HER2+ post QNA. Se requiere mayor investigación para determinar su utilidad clínica en tumores luminales.

REFERENCIAS

1. 2020. Observatorio Global del Cáncer. GLOBOCAN. Available at <<https://gco.iarc.fr/en>>.
2. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990 Jul 1;66(1):119-29.
3. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, McKinna JA, Sacks N, Baum M. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1796-9.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):93-100.
5. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* 2018; 268:591.
6. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15; 26(12): 2838-2848.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672-85.
8. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):859-64.
9. Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):141-155.
10. Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALT-TO Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):448-54.
11. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):983-91.
12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-71.
13. 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 Jan 1;28(1):105-13.
14. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol*. 2012 Oct;43(10):1688-94.
15. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 12;9(12):e115103. Erratum in: *PLoS One*. 2015 Mar 03;10(3):e0119243.
16. Würfel F, Erber R, Huebner H, et al. TILGen: A Program to Investigate Immune Targets in Breast Cancer Patients - First Results on the Influence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Breast Care (Basel)*. 2018 Mar;13(1):8-14. Erratum in: *Breast Care (Basel)*. 2020 Jun;15(3):322.
17. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2959-66.

DEBATE

Dr. Terrier: Comentamos el trabajo de la Dra. Piva.

Dr. Fuleston: Muy lindo el trabajo, te felicito. Como decís, la muestra es pequeña. Quiero hacerte una pregunta medio rara. ¿Correlacionaron los TILs al porcentaje con la respuesta? Dijiste que 34 pacientes habían hecho ganglio centinela, no sé en qué porcentaje, quiero saber si tenían biopsia de axila positiva previa a la cirugía y si correlacionaron la axila positiva con el porcentaje de TILs.

Dra. Piva: No. No todas las pacientes tenían la punción de la biopsia previa del ganglio, no las tengo divididas en cuánto es el porcentaje que sí tenían la punción, pero lo que yo utilicé para hacer el trabajo y para hacer la correlación fue el taco de la biopsia core del tumor mamario primario. Eso fue lo que usé para correlacionar y eso me pasó porque tenía muchas más pacientes, pero al ir a buscar los tacos de la anatomía patológica tenía muchas pacientes que se habían punzado en otra institución o hecho el diagnóstico en otro lugar e hicieron el tratamiento en el sanatorio, entonces me faltó esos tacos, se me redujo casi a la mitad el tamaño de la muestra.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo, bastante prolijo. Lo que te quería preguntar, no estaba en el trabajo, pero sí por curiosidad, es si pudieron correlacionar la presencia de TILs con las plataformas genómicas, es decir, pacientes de bajo riesgo TILs bajos, pacientes de alto riesgo, TILs altos.

Dra. Piva: Hubiera estado muy buena esa correlación, pero no la hicimos porque no tenemos acceso a las plataformas genómicas. Tenemos muy pocas pacientes a las cuales les podemos pedir la plataforma, por lo tanto no iba a ser una correlación que pudiera hacerse.

Dr. Terrier: De todas maneras creo que de las 34, muy pocas podrían tener una plataforma.

Dra. Piva: El mayor grupo fueron los luminales B que creo que es un subgrupo tumoral que estaría bueno ver.

Dr. Terrier: Vos lo dijiste un par de veces, el grupo es llamativamente chico, 34 es muy poco. Eso, como trabajo de la institución, se te achicó mucho el número por falta de información, porque si no, son muy pocas en 5 años.

Dra. Piva: Sí, por falta de los tacos. Teníamos bastante más, por lo menos el doble.

Dr. Terrier: ¿Los TILs en los informes de las punciones, tuviste que pedir que te los informen ahora revisando los tacos, no estaba informado?

Dra. Piva: No estaban informados en todos los tacos porque como eran de años previos donde no se informaban o no se informaban con el porcentaje, entonces busqué todos los tacos.

Dr. Terrier: La core hace unos años no se informaba, tuviste que revisar.

Dra. Piva: Sí, los tuve que revisar.

Dr. Terrier: Un consenso de cómo informarlo hay. Vos en las conclusiones lo decías, no digo que el consenso sea exacto, pero existe.

Dra. Piva: Más que todo el del International TILs Working Group, lo que pasa que ese consenso como está basado en la pieza quirúrgica entera y mi trabajo fue en la biopsia, a eso me refería con estandarizarse.

Dr. De Piero: A propósito de tu comentario. Tenemos patólogos, incluso en el auditorio, te pregunto si las micromuestras son un material apto para determinar TILs.

Dra. Piva: ¿Me está preguntando sobre las biopsias?

Dr. Terrier: Las muestras de la core.

Dra. Piva: Claro, la biopsia core. Casi todos los trabajos están realizados sobre el taco con hematoxilina-eosina sobre la biopsia core. Es verdad que en algunos trabajos separan los linfocitos intratumorales de los estromales y los intratumorales los estudian con plataformas genómicas, con estudios más de inmunohistoquímica, pero los linfocitos estromales son bastante representativos y son más reproducibles.

Dr. Dupont: Sí, exacto. Informamos los estromales que son más reproducibles. Los informamos en biopsia, sobre todo los que son HER positivos y triple negativos, por supuesto. No es necesario hacer inmunohistoquímica, es algo que se evalúa con hematoxilina-eosina.

Dr. Terrier: Acá en la Sociedad, se presentó más de un trabajo, uno lo recuerdo porque no lo hice yo, pero es del grupo donde trabajo, con unos cuantos casos de TILs y sí hubo que pedirles a los patólogos, que en forma retrospectiva, esto habrá sido hace 2 años, informar los TILs de tumores de un tiempo previo.

Dr. Terrier: Bueno, muy bien. Muchas gracias Dra.

Radioterapia intraoperatoria, alternativa de tratamiento en Cáncer de Mama temprano.

Carla Vildoza¹, Lisandro Benítez Gil¹, Gonzalo Tabares¹, Alfonso Benítez Gil¹, Alejandro Alvarez Gardiol¹, Eduardo Alvarado Arichuluaga¹, German Soso¹, Daniela Latuada¹, Cristian Micherri², Sandra Sarancone³, Luis Reñé⁴, María Soledad Muñoz⁵, Lucas Carbone⁵, Alejandro Carbone²

RESUMEN

El cáncer de mama continúa siendo el tumor maligno de mayor frecuencia de aparición en la población femenina. Las estrategias de tamizaje mamario, implementadas desde fines del siglo XX, así como la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas, han permitido un incremento en la detección de dicha patología en sus estadios iniciales, lo que favorece el desarrollo de un tratamiento eficaz. La radioterapia intraoperatoria surgió como una alternativa a la radioterapia externa convencional para el tratamiento loco-regional en mujeres con cáncer de mama es estadio temprano.

En el presente trabajo se compararon los resultados obtenidos por pacientes que, con características clínico-patológicas similares, presentaron cáncer y asistieron al Centro de Mastología de Rosario, Santa Fe - República Argentina, en el período comprendido entre enero 2018-junio 2022, recibiendo uno u otro tratamiento, a fin de ponderar las tasas de recurrencia local en ambos grupos. Para ello, se procedió a la realización de un estudio observacional, analítico y retrospectivo, que se valiera de la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Tras un seguimiento a 4 años se detectó que, en ambos grupos, las tasas de recurrencia local y sobrevida son com-

1 Mastología. Centro de Mastología de Rosario, Cema.

2 Oncología Clínica. Centro de Mastología.

3 Anatomía Patológica. Quantum. Centro de Mastología.

4 Radioterapia. Centro de Radioterapia Reñé.

5 Diagnóstico por Imágenes. Centro de Mastología.

Mail de contacto: vildozacarla@gmail.com

parables a las publicadas en la literatura, haciendo posible aplicar esta técnica como una alternativa a la radioterapia convencional, en pacientes seleccionadas.

Palabras Clave

Cáncer de mama – Cirugía conservadora - Radioterapia intraoperatoria – Radioterapia externa - Recidivas

ABSTRACT

Breast cancer continues to be the malignant tumor with the highest frequency of appearance among members of the female population. Despite this, breast screening strategies, implemented since the end of the 20th century, as well as the improvement in the quality of diagnostic methodologies, have allowed an increase in the detection of this pathology, in its initial stages, which favors the development of an effective treatment. Being that intraoperative radiotherapy emerged as an alternative to conventional external radiotherapy, the present study aimed to compare the results obtained by patients who, with similar clinical-pathological characteristics, presented early breast cancer and attended the Center of Mastology of Rosario, Santa Fe Argentine Republic, in the period between January 2018-June 2022, receiving one or the other treatment, in order to weigh the rates of local recurrence in both groups. For this retrospective, observational analytical study was carried out, using the institutional database as the main analysis tool. After a 4-year follow-up, it was detected that, in both groups, the recurrence and survival rates are comparable to the world literature, making it possible to apply this technique as an alternative to conventional radiotherapy in selected patients.

Key words

Breast cancer - Conservative surgery - Intraoperative radiotherapy - External radiotherapy - Recurrences

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo el tumor maligno de mayor frecuencia de aparición en la población femenina, constituyéndose en la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres, escenario que se ve magnificado en los países de medianos y bajos ingresos donde el acceso a la salud suele encontrarse con múltiples obstáculos de índole económica y socio-cultural.¹ Pese a ello, debe destacarse que las estrategias de tamizaje mamario implementadas desde fines del siglo XX, así como la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas, han permitido un incremento en la detección temprana de dicha patología, sumado a la implementación de tratamientos más efectivos, asociándose ambos a una mejora en la tasa de supervivencia.²

La radioterapia (RT) es parte del tratamiento conservador y se considera que cualquier planificación de tratamiento integral debe contemplar qué tipo de cirugía es más adecuada para poder administrar la radiación al lecho tumoral de modo acertado. El tratamiento estándar es la irradiación de toda la mama en 5 a 7 semanas. En función de los hallazgos patológicos y la edad de las pacientes, se conocen una serie de factores de riesgo de recaída a largo plazo, que obligan a añadir una dosis extra o sobreimpresión (boost) al lecho quirúrgico, para mejorar el control local de la enfermedad. Para abreviar el tiempo de tratamiento, se ha demostrado que puede reducirse el periodo habitual de 5 a 3 semanas (hipofraccionamiento), práctica que está aceptada en casos de pacientes de bajo riesgo.³

Asimismo, desde comienzos del siglo XXI, ha emergido un nuevo enfoque de tratamiento, basado en la irradiación parcial de la mama. Este enfoque, orientado únicamente a pacientes de bajo riesgo, propone que la irradiación se limite al lecho tumoral, abreviando el tiempo total de tratamiento a 4-5 días o, incluso, a una única sesión.⁴ El paradigma de la irradiación parcial acelerada de la mama (accelerated partial breast irradiation -APBI, conforme su denominación en inglés) se basa en la evidencia de que la mayoría de las recaídas del carcinoma mamario ocurren en la vecindad del tumor primario (75-90%) y que la incidencia de segundos tumores en el resto de la glándula mamaria no es mayor que en la mama contralateral.⁵

Dentro de las técnicas de irradiación parcial de la mama se incluye la radioterapia intraoperatoria (IORT). Esta se basa en una sola dosis de radiación entregada en el acto quirúrgico, teniendo como principal ventaja la correcta visualización del tejido peritumoral, lugar donde se desarrolla el mayor porcentaje de recurrencia de esta enfermedad.⁶

La radioterapia intraoperatoria se puede administrar usando electrones o rayos X de baja energía, los que permiten no sólo acortar la duración del tratamiento (factor de importancia para aquellas personas

que presentan dificultad de acceso al tratamiento o a la posibilidad de continuidad del mismo), sino también reducir los efectos secundarios y mejorar los resultados estéticos del mismo, constituyendo una alternativa atractiva a la radioterapia postoperatoria tradicional.⁹

OBJETIVO

El presente trabajo se propuso comparar los resultados obtenidos por pacientes que, con características clínico-patológicas similares, presentaron cáncer de mama temprano y asistieron al Centro de Mastología de Rosario, en el período comprendido entre los meses de enero de 2018 y junio de 2022, a fin de ponderar las tasas de recurrencia local detectadas en aquellas pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia intraoperatoria (IORT) respecto de aquellos que recibieran del tratamiento estándar de cirugía conservadora más radioterapia externa (RTE).

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se utilizó la base de datos institucional como principal herramienta de análisis. Se consultaron las historias clínicas de las pacientes, para obtener las siguientes variables: edad al momento de diagnóstico del cáncer, tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, estatus axilar, inmunohistoquímica, tipo de tratamiento radiante, adyuvancia posterior y complicaciones postquirúrgicas.

Se realizó un análisis de seguimiento con evaluación de recaídas, según localización. Además, se incluyó un análisis demográfico con datos de acceso a centros de radioterapia según su lugar de origen, presencia o ausencia de un centro de radioterapia en su localidad y distancia en km al centro más cercano.

En el conjunto muestral analizado (n=136), se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mayores de 50 años, con tumores menores o iguales a 3 cm de diámetro mayor, con receptores hormonales positivos y estatus axilar negativo por evaluación clínica y ultrasonográfica, que concurrieron al Centro de Mastología de Rosario en el período comprendido entre los meses de enero de 2018 a junio de 2022. De ellas, 57 pacientes recibieron radioterapia intraoperatoria como parte de su tratamiento y se seleccionó un grupo de comparación de pacientes con similares características clíni-

co-patológicas que realizaron cirugía conservadora con radioterapia externa posterior (n=79).

A las pacientes de las cuales se disponía información sobre la estirpe histológica en la punción-biopsia percutánea y cuya histología era lobulillar, se solicitó resonancia magnética nuclear de rutina.

Se utilizaron los parámetros ecográficos de sospecha de metástasis descritos por Bedi, para la evaluación ecográfica de los ganglios axilares.⁸ Para la definición de subtipo histológico Luminal A y B, se utilizó porcentaje de receptores hormonales y valor de Ki67 con punto de corte del 15%. El tamaño tumoral se definió por evaluación ecográfica.

En el control postoperatorio, las pacientes continuaron su seguimiento con el equipo de Mastología, en conjunto con oncólogos y radioterapeutas.

En aquellas pacientes que recibieron dosis completa de radioterapia intraoperatoria, se continuó tratamiento adyuvante con hormonoterapia. Las pacientes con ganglios positivos completaron radioterapia externa y se solicitó plataforma genómica Oncotype Dx para decidir pertinencia de quimioterapia adyuvante.

Para el grupo de pacientes que recibió tratamiento conservador y radioterapia externa convencional, se realizó un control clínico previo a la finalización de las sesiones de radioterapia.

El seguimiento incluyó mamografía y ecografía seis meses posteriores a la fecha de la cirugía en el caso de radioterapia intraoperatoria o a la última sesión de radioterapia externa.

RESULTADOS

Tras realizarse un estudio comparativo de lo acontecido con aquellas pacientes que recibieran radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa posterior a la cirugía, se detallan las características clínicas y variables analizadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables analizadas.

Variables	RT externa	IORT
Edad (años)	68,86±6,10 (60 - 82)	67,84±7,59 (52 - 85)
Tipo Histológico	Ductal (42%)	Ductal (25%)
Grado Histológico	Grado 2 (51%)	Grado 1 (42%)
Subtipo tumoral	Luminal A (75%)	Luminal A (77%)
Tamaño tumoral (mm)	15,72±8,92 (3 - 50)	12,84±6,15 (5 - 28)
Ganglios centinela resecaados	2(51%)	2 (44%)
Ganglios centinela positivos	Total n=13 (17%) 1GC+ (12,6%) ≥2GC+ 3,8%	Total n=7 (12%) 1 GC+ (8,7%) 2 GC+ (3,51%)
Tipo de radioterapia	Estándar (63%) Hipofracionada (32%)	Dosis completa (86%) Boost en lecho mamario (14%)

Se detectó que la edad media de las pacientes tratadas con RT fue de $68,86 \pm 6,10$ años, con un rango etario que oscilara entre los 60-82 años, mientras que, en el caso de las pacientes tratadas con IORT, la edad media de las pacientes fue de $67,84 \pm 7,58$ años, con un rango etario que oscilara entre los 52-85 años.

En el 56,2 % de las biopsias percutáneas efectuadas a pacientes con IORT estuvo disponible el dato del tipo histológico del tumor, siendo el de más frecuente aparición el tipo ductal (25% de los casos). En la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica, de las 57 pacientes que recibieron tratamiento IORT, el 75% presentó subtipo histológico ductal, el 12% tipo lobular y el 5% tipo tubular, entre los más frecuentes. De las 79 pacientes que recibieron tratamiento RT externa, el 42% presentó en la pieza quirúrgica un tumor del tipo invasivo ductal, 25% lobular y 16% papilar (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo histológico encontrado

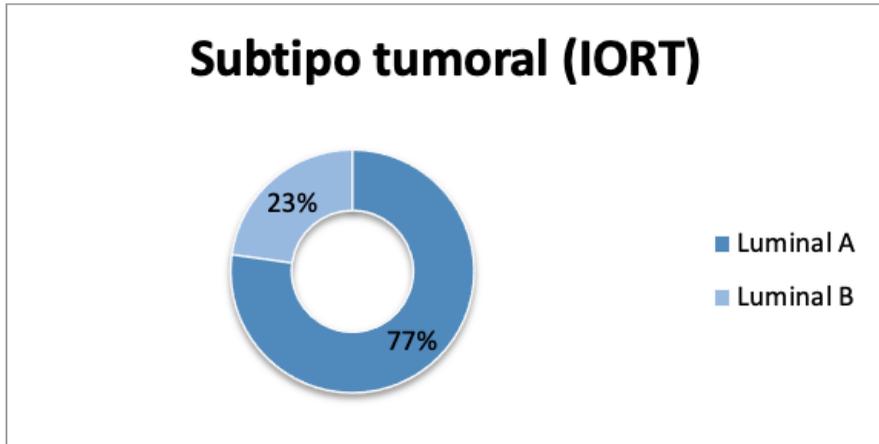
Tipo histológico - IORT Biopsia percutánea	Frecuencia	Porcentaje
Edad (años)	68,86±6,10 (60 - 82)	67,84±7,59 (52 - 85)
Tipo Histológico	Ductal (42%)	Ductal (25%)
Grado Histológico	Grado 2 (51%)	Grado 1 (42%)
Subtipo tumoral	Luminal A (75%)	Luminal A (77%)
Tamaño tumoral (mm)	15,72±8,92 (3 - 50)	12,84±6,15 (5 - 28)
Ganglios centinela resecaados	2(51%)	2 (44%)
Ganglios centinela positivos	Total n=13 (17%) 1GC+ (12,6%) ≥2GC+ 3,8%	Total n=7 (12%) 1 GC+ (8,7%) 2 GC+ (3,51%)
Tipo de radioterapia	Estándar (63%) Hipofraccionada (32%)	Dosis completa (86%) Boost en lecho mamario (14%)

De las pacientes que recibieron IORT, cuando estuvo presente en la biopsia percutánea el dato del grado histopronóstico, el más frecuentemente encontrado fue el de Grado 1 (42% de los casos). En lo que respecta a las pacientes que recibieron RT externa, el 51% presentó grado histopronóstico 2, seguidas del 32% con grado 1 (Tabla 3).

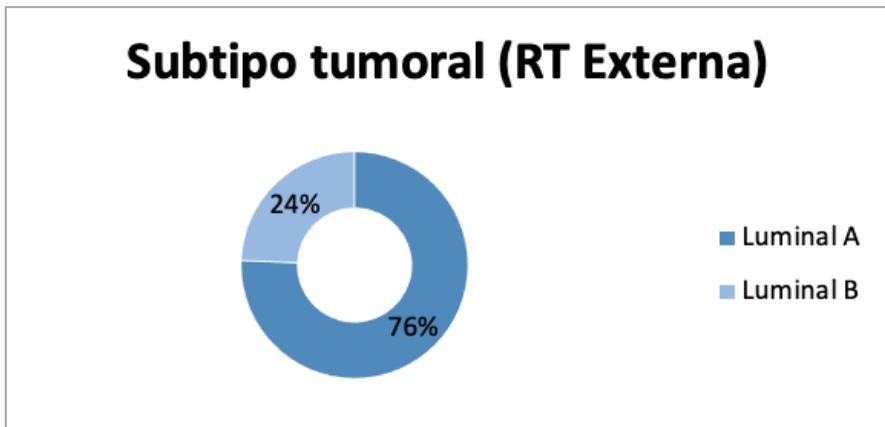
Tabla 3. Grado histológico detectado

Grado histológico	RT		IORT	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	25	31,65%	24	42,11%
Grado 2	40	50,63%	22	38,60%
Grado 3	4	5,06%	1	1,75%
ND			3	5,26%
No informado	10	12,66%	7	12,28%

De las 57 pacientes que recibieron IORT, 44 pacientes (77%) presentaron inmunofenotipo luminal A y 13 pacientes (23%) presentaron un tumor luminal B (Grafico 1).

Gráfico 1. Subtipo tumoral en IORT.

En el caso de las pacientes que recibieron RT externa, el 76% (n=60) presentó un inmunofenotipo luminal A y el 24% (n=19) un tumor del tipo luminal B (Gráfico 2).

Gráfico 2. Subtipo tumoral RT externa.

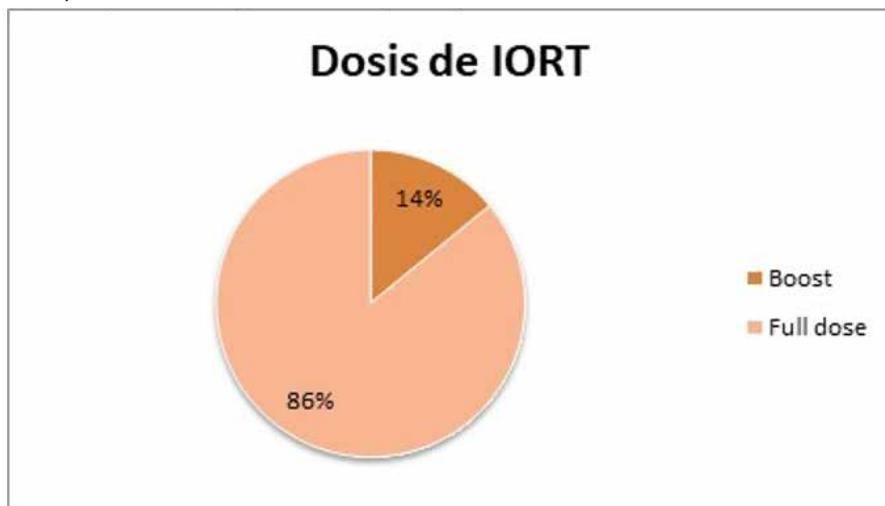
Todas las pacientes tratadas con IORT, presentaban estadios iniciales al diagnóstico, con un tamaño tumoral promedio de 12,84 mm \pm 6,15 mm. En las pacientes que recibieron RT externa, el tamaño tumoral promedio fue de 15,72 \pm 8,92 mm.

En todas las pacientes con IORT se realizó biopsia de ganglio centinela con un método de marcación, siendo el promedio de ganglios resecados de 2,47. Del total de la muestra, el 12% (n=7) presentaron ganglios centinelas positivos en congelación, con un ganglio positivo en el 8,7% y 2 ganglios positivos en el 3,51% de los casos. En el caso de las pacientes tratadas con radioterapia externa, el promedio de ganglios centinelas resecados fue de 2,68. Trece pacientes (17% del

subconjunto muestral) presentaron 1 o más ganglios centinelas positivos en la biopsia diferida, con un ganglio positivo en el 12,6 % y 2 o más ganglios en el 3,8 % de los casos.

El 86% de las pacientes que se trataron con IORT realizaron dosis completa de 2000 Gy (full dose) y el 14% recibieron sólo boost del lecho mamario con radioterapia externa posterior (7 pacientes por axila positiva intraoperatoria y 2 pacientes por lesión a dos focos contiguos) (Grafico 3).

Gráfico 3. Dosis de radioterapia intraoperatoria (IORT).



De las 79 pacientes del grupo de RT externa, el 63% recibió radioterapia estándar y el 32% radioterapia hipofraccionada (Grafico 4).

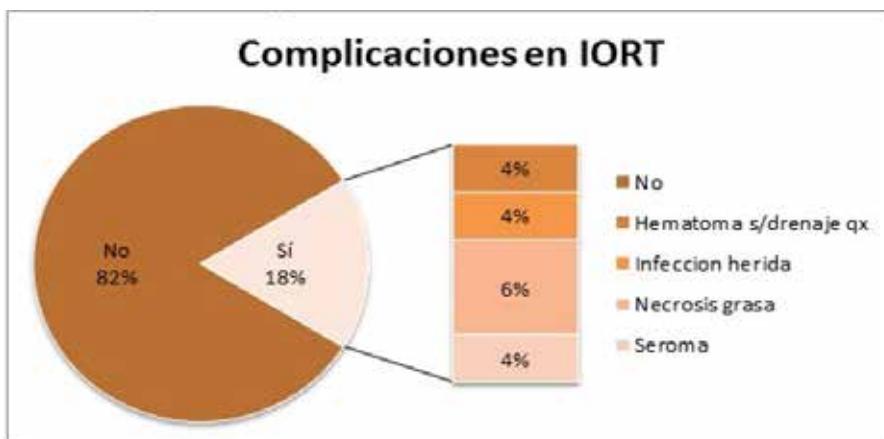
Gráfico 4. Tipo de radioterapia externa.



En el 90% de las pacientes (n=52) que recibieron IORT, se obtuvo el dato del tipo de hormonoterapia recibida: al 64% (n=37) se les indicó tamoxifeno y al 26% (n=15), inhibidores de la aromatasa. Seis pacientes recibieron quimioterapia como parte del tratamiento adyuvante por compromiso axilar. De estas pacientes, una presentó Recurrence Score de Oncotype Dx elevado y las demás no pudieron realizar plataforma genómica por falta de autorización de su cobertura de salud. De las pacientes del grupo de radioterapia externa, el 62% (n=49) presentaron el dato del tipo de hormonoterapia recibida: 39% (n=31) continuaron adyuvancia con tamoxifeno y el 23% (n=18), con inhibidores de la aromatasa. El 38% no presentó el dato del tipo de hormonoterapia recibida. Asimismo, el 14% de las pacientes continuaron adyuvancia con quimioterapia, por compromiso axilar.

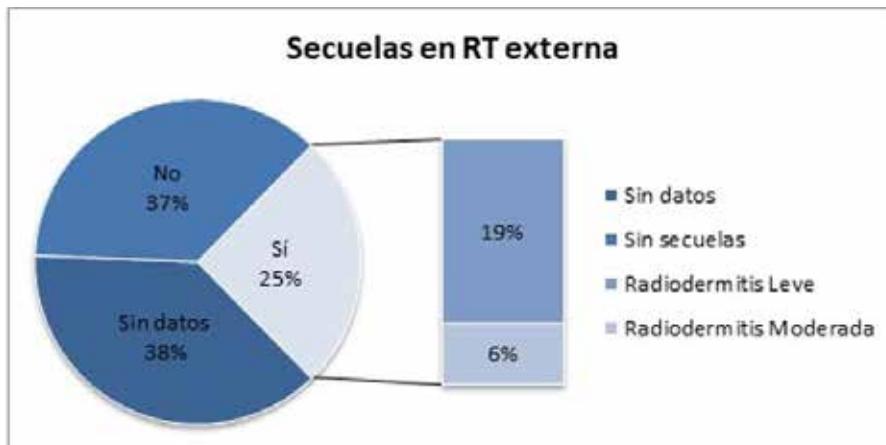
De las 57 pacientes que recibieron IORT, el 18% (n=10) tuvieron complicaciones, entre ellas: necrosis grasa, hematoma sin drenaje quirúrgico, infección en la herida quirúrgica y seroma. Todas las complicaciones fueron manejadas con tratamiento médico ambulatorio (Grafico 5).

Gráfico 5. Complicaciones en pacientes que recibieron IORT.



Dentro del grupo de radioterapia externa, de las 79 pacientes tratadas, el 25% presentó radiodermatitis, reportándose en el 19% de los casos radiodermatitis leve y en el 6% restante, radiodermatitis moderada. Un 37% de las pacientes no presentó secuelas, mientras que no se disponen datos referidos al 38% restante del grupo (Grafico 6).

Gráfico 6. Complicaciones en pacientes que recibieron RT externa.



El promedio de seguimiento para las 57 pacientes que recibieron IORT fue de 20 meses con un desvío estándar de 15,3 meses. En el caso de las pacientes que recibieron RT externa, se pudo obtener el dato de fecha de cirugía y fecha de último control de 66 casos. El promedio de seguimiento para estas pacientes fue de 29 meses, con un desvío estándar de 14,2 meses (Tabla 4).

Tabla 4. Seguimiento.

Meses de seguimiento	RT Externa	IORT
Media	29,57±14,24 (1 - 54)	20,27±15,29 (0 - 52)
Rango	53,07	51,24

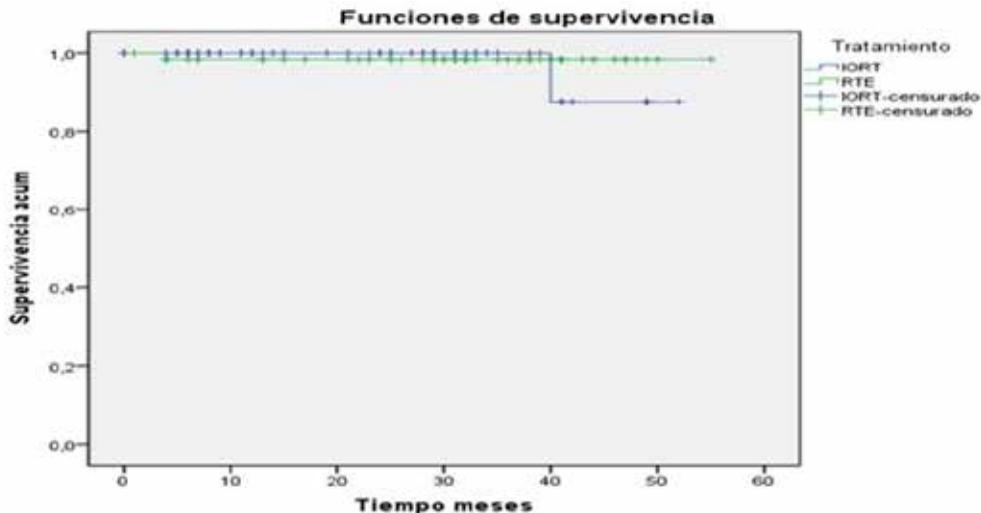
Durante el seguimiento se reportó una recaída locoregional en el grupo de radioterapia intraoperatoria, la misma fue en la mama ipsilateral. El tiempo medio a la recaída fue de 39 meses. De las pacientes que recibieron RT externa, sólo 1 paciente tuvo una recaída en la mama. El tiempo a la recaída fue de 51 meses (Tabla 5).

Tabla 5. Recaídas locoregionales.

Recaída	Si	No	N/D
IORT	1 (1,75%)	54 (94,74%)	2 (3,51%)
RT externa	1 (1,27%)	78 (98,73%)	-

Las pacientes que recibieron RT externa tienen un tiempo promedio de supervivencia de 54 meses (IC95%: 52,616-55,764) y las pacientes que recibieron IORT tienen un tiempo promedio de supervivencia de 50 meses (IC95%: 47,750-53,250) (Gráfico 7).

Gráfico 7. Curva de supervivencia global IORT vs RT externa.



Para analizar la existencia, o no, de diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de supervivencia global de las pacientes que recibieron radioterapia externa con las que recibieron IORT se realizó el test Log-Rank.

Estadística $\chi^2=0,150$ con un p-valor = 0,699. Rechazo la H_0 por lo que se concluye con un 95% de confianza, que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes que recibieron IORT con las que recibieron radioterapia externa.

H_0) El tipo de radioterapia no influye en el tiempo de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama.

Tampoco se detectaron, tras aplicar el Test de U de Mann-Whitney, diferencias significativas, entre las medianas del tiempo de seguimiento de ambos tratamientos.

H_0) La mediana del tiempo de seguimiento para las pacientes que recibieron IORT es igual a la mediana del tiempo de seguimiento para las pacientes que recibieron radioterapia externa.

Estadístico de U de Mann-Whitney = 1231 con un p-valor 0,001

Rechazo H_0 por lo que se concluye con un 95% de confianza que no hay diferencias significativas entre las medianas del tiempo de seguimiento de ambos tratamientos.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluaron los resultados obtenidos por las pacientes que fueron tratadas con IORT respecto de aquellas que recibieron radioterapia externa, no encontrando a 20 meses de seguimiento, diferencias en la tasa de recaída local.

Existen dos ensayos clínicos sobre IORT (ELIOT y TARGIT-A), a partir de los cuales se pudieron extraer una cantidad significativa de datos que permitieron un mayor conocimiento de esta técnica.⁹

Presentado en 2013, en el Instituto Europeo de Oncología de Milán-Italia, el ensayo controlado randomizado ELIOT, comparó la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa, en pacientes con cáncer de mama, en estadios iniciales. Se utilizaron criterios de selección específicos, pero no se consideraron el estatus de receptores hormonales, ni el subtipo histológico para la selección de las pacientes. Ellos reportaron una recurrencia locorregional a 5 años del 5,4 % vs 0.8% a favor del grupo de radioterapia externa ($p= 0,0001$).

En el estudio ELIOT, se observó una diferencia significativa de eficacia a favor de la radioterapia externa en cuanto a la recurrencia local. Sin embargo, dicha diferencia se acentúa a partir de la tasa baja de recurrencia obtenida en el grupo de radioterapia externa (0,4% a 5 años), atribuible al manejo de alta calidad realizado en este centro a las pacientes con cáncer de mama temprano, sin diferencias en la sobrevida global a 5 años en ambos grupos.

Un posible determinante puede ser la selección de pacientes que conformaron ambos grupos. La efectividad de la radioterapia intraoperatoria está sumamente influenciada por la presencia de factores desfavorables presentes en las pacientes que se someten a esta técnica y que no fueron tenidos en cuenta a la hora de su indicación en este estudio.

El ensayo ELIOT permitió comprender que es posible un tratamiento con una sola dosis de radioterapia. Incluyó a pacientes con mayor riesgo de recurrencia, que hoy en día ya no serían candidatas para realizar este tipo de radioterapia. Sin embargo, parece que IORT puede ser una opción válida para mujeres de bajo riesgo, con una tasa de recurrencia en el rango del 2% a los 5 años.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es la falta de seguimiento a largo plazo, para poder evaluar tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, comparables a la bibliografía mundial.

En el estudio ELIOT, actualmente con una media de seguimiento de 12,4 años, las tasas de recurrencia local a 5, 10 y 15 años para IORT

fueron de 4.2, 8.1 y 12.6 % comparadas con 0.5, 1.1 y 2.4 % para pacientes tratadas con radioterapia externa ($p=0.0001$). A pesar de una diferencia de aproximadamente cinco veces en tasa de recurrencia local para IORT y una diferencia significativa en recurrencias axilares (1,9% para IORT vs. 0,3% para radioterapia externa, $p=0,01$), no hubo diferencia significativa en la tasa de recaída a distancia, supervivencia global o supervivencia específica del cáncer de mama. El Grupo de Ensayo ELIOT concluyó que la radioterapia intraoperatoria debe ofrecerse a pacientes seleccionados con bajo riesgo de recurrencia local.¹⁰

La Sociedad Americana de Radiólogos Terapéuticos (ASTRO) y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), publicaron un conjunto de criterios para seleccionar pacientes aptos a recibir radioterapia parcial acelerada en la mama. Estas guías permiten identificar a aquellas pacientes que más se beneficiarían con la técnica de radioterapia intraoperatoria. ASTRO describe grupos en donde la radioterapia parcial de la mama sería un tratamiento adecuado. La sociedad europea, en cambio, divide a sus grupos en buenos candidatos, posibles candidatos y pacientes en donde estaría contraindicada utilizar esta técnica de radioterapia. Pese a ello, ambas sociedades utilizan los mismos factores a evaluar, permitiendo tener un panorama más claro al momento de seleccionar a las pacientes.^{11,12}

En el presente trabajo, la selección de las pacientes candidatas a IORT se basó en los estándares internacionales correspondientes a las guías mencionadas (ASTRO y ESTRO), registrándose una media de edad al diagnóstico de 67.84 años, con tumores de espectro luminal de hasta 3 cm, con un tamaño promedio tumoral 12.84 mm, con axila clínicamente negativa en todos los casos, sin invasión linfovascular y grado histopronóstico 1 y 2 en el 42 y 38.6% respectivamente, en concordancia con lo propuesto por los estándares internacionales.

Otro de los estudios que resulta importante analizar es el ensayo randomizado TARGIT-A. Gracias a este estudio puede utilizarse con seguridad el boost en el lecho mamario para pacientes que no pueden completar radioterapia intraoperatoria con dosis completa por presentar factores patológicos preestablecidos desfavorables, estrategia denominada "orientada al riesgo", en donde si en la patología final aparecen factores de alto riesgo de recaída se opta por utilizar la radioterapia intraoperatoria como un refuerzo de la radioterapia externa posterior. En el caso de nuestra serie este enfoque se dio en el 14% de las pacientes, en comparación con el 26.8 % de TARGIT-A.¹³ Dos menciones en la metodología de este ensayo son importantes a la hora de evaluar los resultados. La primera es que el 30% de las pacientes que recibió IORT, lo hizo posterior al procedimiento qui-

rúrgico primario, una vez obtenido el informe definitivo de anatomía patológica, grupo al que se denominó “post patología”, mientras que el resto de las pacientes recibió IORT en el momento de la cirugía primaria (“pre patología”).¹⁴ La segunda es que, tomándose en consideración el grupo de pacientes que recibió IORT al momento de la cuadrantectomía (“pre patología”), si al momento de la evaluación durante el procedimiento quirúrgico o cuando se recibía el informe definitivo de anatomía patológica se encontraban factores desfavorables que aumentaban el riesgo de recurrencia de la enfermedad, la IORT se utilizaba como refuerzo (boost) y estas pacientes recibían 50 Gy de radioterapia externa convencional. Dicho criterio fue definido por cada centro en forma independiente. Con un seguimiento a 29 meses en el estudio mencionado, se registró una tasa de recurrencia local del 3,3% y una tasa de mortalidad del 3,9% entre las pacientes que recibieron IORT. Pero en el seguimiento a 8,6 años no hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia.¹⁵ En este marco se permite arribar a dos conclusiones. Una de ellas es que la aplicación durante el primer procedimiento quirúrgico de la dosis única de radioterapia supera a una aplicación diferida. Y la segunda es que en pacientes a los que se les aplicó una dosis de IORT y posteriormente se encuentran factores desfavorables, en el análisis clínico o histopatológico, se puede utilizar dicha dosis como un refuerzo de la radioterapia externa, acortando el tiempo del tratamiento.

Tomando en consideración nuestra experiencia, el tipo de radioterapia recibida no influyó en el tiempo de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Asimismo, los aumentos de recurrencia local después de IORT no tienen un impacto significativo en la supervivencia, como se demuestra en el ensayo ELIOT, con una mediana de seguimiento de 12,4 años.¹⁶ Esta diferencia puede deberse al seguimiento más cercano, la detección temprana en pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria, la categoría de menor riesgo de la mayoría de las pacientes con IORT y un mejor tratamiento de la enfermedad metastásica cuando ocurre. Si hay diferencias de supervivencia, se pueden necesitar datos de 15 a 20 años para demostrarlas, los cuales todavía no están disponibles en la bibliografía.

El aumento de recurrencia local comparando con los tratamientos estándares actuales, puede ser considerado inaceptable para algunos, pero podría sopesarse frente a la conveniencia de las pacientes en cuanto a distancias al centro de radioterapia, toxicidades y costos reducidos. La técnica de radioterapia intraoperatoria simplifica en gran medida la administración de la irradiación mamaria posterior a la cirugía y para muchas de estas pacientes incluso se elimina, lo

que permite a las mujeres pasar rápidamente del tratamiento local a la fase sistémica de la terapia. Asimismo, cuando se usa como la única radiación mamaria adyuvante, la IORT elimina entre el 5-30% de las visitas ambulatorias, según el curso de radioterapia elegido. En la cohorte definida para el presente trabajo, se detectó que el 61% de las pacientes reside en una localidad en donde no se encuentra disponible un centro de radioterapia, con una distancia promedio a recorrer de 108 km hasta el centro de radioterapia más cercano.

En lo que respecta a las complicaciones relacionadas a la IORT, estas fueron analizadas tanto en el trabajo ELIOT como en el TARGIT-A, comparadas con el tratamiento estándar de radioterapia externa. En ELIOT se vio que las pacientes que recibieron IORT, en comparación con el brazo de tratamiento estándar de radioterapia externa, informaron menos daño en la piel (eritema, sequedad, hiperpigmentación o prurito; $p=0,0002$) y ninguna diferencia en fibrosis, retracción, dolor o ardor.^{17,18} Sin embargo, las pacientes en el brazo de IORT tuvieron una mayor incidencia de necrosis grasa determinada radiológicamente (5 vs. 2%; $p=0,04$).¹⁹ Estas diferencias no fueron totalmente inesperadas dadas las diferencias técnicas entre los tipos de radiación.

En el ensayo TARGIT-A, las complicaciones relacionadas a la herida quirúrgica fueron similares entre los grupos, pero las complicaciones cutáneas de grado 3 o 4 se redujeron significativamente en el brazo de IORT en comparación con el de radioterapia externa ($p=0,029$).^{20,21} Como resultado de los ensayos TARGIT-A y ELIOT, la técnica de radioterapia intraoperatoria se considera una opción de tratamiento aceptable para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y bajo riesgo.²²

Sin embargo, hay datos mínimos disponibles sobre las complicaciones. En el estudio desarrollado en el Centro de Mastología de Rosario, las complicaciones relacionadas a IORT fueron documentadas en el 18% de las pacientes ($n=10$), siendo las tasas de complicaciones comparables a las publicadas en el ensayo TARGIT-A.^{23,24}

En el brazo de IORT del ensayo TARGIT-A, se informaron hematomas en el 1% de las pacientes, seromas que requirieron drenaje en el 2,1% e infecciones en el 1,8%.²⁵ En la cohorte de nuestro trabajo, el 4% de las pacientes con IORT desarrollaron hematomas, todos ellos de resolución con tratamiento médico, el 4% presentaron seromas leves a moderados y el 1,1% infecciones, resueltas con tratamiento antibiótico ambulatorio. Las tasas de necrosis grasas determinadas radiológicamente fueron del 6% ($n=4$).

Las tasas de complicaciones descritas aquí y en la publicación TARGIT son bajas en comparación con la toxicidad cutánea que resulta de la radioterapia externa, más si se considera que un tercio de las mujeres que reciben radioterapia externa desarrollan toxicidad cutánea dolorosa y aguda.²⁶

En el estudio efectuado en el Centro de Mastología de Rosario, no se reportaron en ninguno de los grupos (IORT y RTE) complicaciones graves de resolución quirúrgica. La toxicidad relacionada a radiodermatitis en las 79 pacientes que recibieron radioterapia externa, rondó el 25% (n=20), detectándose en el 19% radiodermatitis leve y en el 6% restante radiodermatitis moderada.

Si se extrapolan estos resultados según la bibliografía disponible, la evaluación de la toxicidad y efectos indeseables en el uso de IORT tiene algunos inconvenientes, ya sea por la falta de seguimiento de las pacientes a largo plazo, como así también, por el uso de diversas escalas de medición en que se han volcado estos datos, marcando una heterogeneidad en los estudios que hacen difícil llegar a una conclusión precisa.

En la publicación original de TARGIT-A, todas las complicaciones clínicamente significativas ocurrieron en el 3,3% o menos de las pacientes, incluidos los hematomas o seromas que requirieron intervención, infección, cicatrización de heridas o cualquier toxicidad de grado 3, y fueron similares entre los brazos IORT y radioterapia externa. En la serie de pacientes analizados en este estudio, las complicaciones agudas se dieron en el 12,8% de los casos. Se podría considerar que uno de los factores que influyó en el mayor número de hematomas en la serie de radioterapia intraoperatoria fue la mayor movilización de colgajos a la hora de colocar el disco de plomo para la planificación del procedimiento.

Se realizó un resumen comparando los ensayos analizados y nuestro grupo de pacientes que recibieron IORT (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre nuestro estudio y los estudios ELIOT y TARGIT-A.

Características	IORT – CEMA (n=57)	GRUPO ELIOT (n=651)	TARGIT IORT (n=1140)
Rango de edad (años)	52 – 85	> 48 - < 75	≥ 45 -
Tamaño tumoral (pT) mm	≤ 28 (52%:10–12)	≤ 20 (36%: 10–15)	≤ 25 (51%: 11–20)
Grado Tumoral	G1 (42%)	G2 (48%)	G2 (55%)
Subtipo histológico	Ductal	Ductal (81%)	-
Estado de márgenes	Libres	Libres	Libres (89%)
Estado de ganglios axilares	0 (87%) 1 (8,7%) 2 (3,5%)	0 (74%) 1-3 (21%) ≥ 4 (5%)	0 (77,4%) 1-3 (18,9%) > 3 (3,6%)
Receptores hormonales	Positivos	Positivos (luminales B 50%)	Positivos
Tipo de radioterapia usada	Electrones	Electrones	Rayos X de baja energía
Seguimiento	4,2 años	12,4 años	8,6 años
Recurrencia	1,27 % (n= 1)	11 % (n= 70)	2,1 % (n= 24)

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente trabajo demuestran la existencia de bajo riesgo de recurrencia loco-regional asociado al uso de radioterapia intraoperatoria como parte del tratamiento conservador, en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Dichas tasas de recurrencias son comparables al grupo de radioterapia externa con similares características clínico-patológicas evaluadas.

Los beneficios de elegir radioterapia intraoperatoria incluyen menor tiempo de tratamiento, menor exposición a entornos médicos y bajas tasas de complicaciones. La posibilidad de recibir el tratamiento completo en una sola dosis muestra una notoria mejora en la accesibilidad, evitando que muchas pacientes deban trasladarse a diario, o incluso, modificar temporalmente, su lugar de residencia.

Pese a los beneficios detallados se considera que, en todos los casos, las pacientes junto al acompañamiento del equipo de salud, deberán decidir si, en el caso particular, los beneficios de la IORT superan los riesgos de dicha técnica de tratamiento.

REFERENCIAS

1. 2021. Organización Mundial de la Salud. Cancer de mama. Available at <<https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Accessed: August 20, 2022
2. 2021. Organización Mundial de la Salud. Cancer de mama. Available at <<https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Accessed: August 20, 2022
3. Guinot Rodríguez JL, Gutiérrez Miguélez C, Guedea Moreno F, Arribas Alpuente L. La irradiación parcial acelerada de la mama: un nuevo paradigma en el tratamiento del carcinoma precoz de mama. *Revista de Senología y Patología mamaria* 2016; 29(4): 170-175.
4. Skowronec J, Wawrzyniak-hojczyk M, Ambrochowicz K. Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (apbi) - Review of treatment methods. *J Contemp brachytherapy* 2012; 4:152---64.
5. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; Aug 30;8(8):CD007077
6. Paredes R, Hernández G, Cosson A, et al. Radioterapia intraoperatoria con Intrabeam. Experiencia de la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere y Oncobeam. *Revista Venezolana de Oncología* 2017; 29(1): 2-14.
7. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735):91-102
8. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et. al. Cortical Morphologic Features of Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Metastasis in Breast Cancer: In Vitro Sonographic Study. *American Journal of Roentgenology* 2008; 191(3): 646.
9. Zangouri V, Nasrollahi H, Taheri A et. al. Intraoperative radiation therapy for early stage breast cancer. *BMC Surgery* 2022; 22(26).
10. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P et. al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomized, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 597-608.
11. Smith B, Arthur D, Buchholz T et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009; 209: 269-77.
12. Leonardi M, Maisonneuve P, Mastropasqua M et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using gec astro. Recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013; 106: 21-27.
13. Vaidya J, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613.
14. Vaidya J, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613.
15. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ* 2020; 370: 2836.
16. Orecchia RV, Veronesi U, Maisonneuve M, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomized, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 597-608.
17. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-3792.
18. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269-1277.
19. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1-ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-3792.
20. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radio-

therapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet*. 2010; 376(9735): 90.

21. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2–TARGIT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3793–3799.

22. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4): 987–1001.

23. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet*. 2010; 376(9735): 90.

24. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. TARGIT trialists' group. Riskadapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 603–613. Erratum in: *Lancet* 2014; 383(9917): 602.

25. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91–102. Erratum in: *Lancet* 2010; 376(9735): 90.

26. Fernando IN, Ford HT, Powles TJ et al. Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8(4): 226–233

DEBATE

Dr. Terrier: Ponemos en discusión el trabajo de la Dra. Vildoza.

Dra. Azar: Felicidades por el trabajo. Te quería preguntar si han hecho alguna comparación de la radioterapia intraoperatoria vs. la APBI con radioterapia externa, porque acá vos hablás de irradiación con volumen total, porque la bibliografía dice que son equivalentes y tiene, la radioterapia externa algunos beneficios como que conocés ya el estadio final, los márgenes, los ganglios y demás, porque acá la radioterapia intraoperatoria termina siendo un “boost” cuando tenés que irradiar toda la mama y a lo mejor esa paciente no tenía indicación de “boost”. Además condiciona, que tenés que hacerlo, la herida sobre el tumor para poder hacer la radioterapia intraoperatoria que en la radioterapia externa, la APBI externa, vos ponés los clips, irradian esa zona y también tiene el beneficio de menos días. Entonces, no sé si ustedes han hecho alguna experiencia para comparar APBI con radioterapia externa con IORT.

Dra. Vildoza: No. Todavía no hay en la bibliografía trabajos que comparen IORT con APBI, pero sí, dentro de los beneficios, tenemos 5 días de tratamiento con APBI que se compararía con radioterapia intraoperatoria.

Dra. Azar: Sí, coincido.

Dr. Terrier: Te felicito, muy interesante. No se hacen comparaciones porque es raro que haya grupos que hagan todo, por ahí ustedes seleccionaron esta técnica y es válida, pero las otras también lo son. Entiendo que todas son para grupos muy seleccionados.

Dra. Vildoza: Sí, pacientes de muy bajo riesgo.

Dr. Terrier: Las guías tanto de ASTRO como de ESTRO, casi todas tienen dos versiones que se fueron modificando un poquito y ustedes en la comparación, que está muy buena, por ejemplo en el tamaño, eligen la más beneficiosa, la de los 3 cm. ¿Eso fue por selección de ustedes?

Dra. Vildoza: Sí.

Dr. Terrier: Te felicito.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

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

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

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

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

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

- **Editoriales.**

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

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

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

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

- **Artículos de revisión.**

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

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

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

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

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

- **Monografías.**

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

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

- **Cartas de lectores.**

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

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

GENERALIDADES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Resumen

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

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

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

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

Introducción

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

Objetivo

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

Material y método

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

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

Resultados

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

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

Discusión

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

Conclusiones

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

Citas bibliográficas (Referencias)

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

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

Artículos de Revistas

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

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

Capítulo en un libro

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

Libro

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

Internet

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

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

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

Tablas/Cuadros

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

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

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

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

Gráficos

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

Ilustraciones

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

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