

163

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 44
Número 163
Septiembre 2025



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Francisco Terrier

VICEPRESIDENTE

Dr.a. María Eugenia Azar

SECRETARIO

Dr. Lucas Cogorno

PROSECRETARIO

Dr. Francisco von Stecher

TESORERO

Dr. Juan Isetta

PROTESORERO

Dr. Roberto Billinghamurst

DIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dr.a. Sabrina Barchuk

SUBDIRECTOR DE PUBLICACIONES

Dr. Gastón Berman

SECRETARIA DE ACTAS

Dr.a. Florencia Calvo

VOCALES TITULARES

1° Dra. Gabriela Candás

2° Dra. Carola Allemand

3° Dr. Martín Loza

4° Dra. Verónica Fabiano

5° Dra. Victoria Costanzo

VOCALES SUPLENTE

1° Dr. Andrés Del Castillo

2° Dr. Lisandro Benítez Gil

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Luciano Cassab

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Eduardo González

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Federico Coló

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Roberto Castaño

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTORA

Dr.a. Sabrina Barchuk

DIRECTOR EDITORIAL

Dr.a. Sabrina Barchuk

SUBDIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gastón Berman

SECRETARIA EDITORIAL

Dr.a. Giselle Pizarro

EDITORES ASISTENTES

Dr.a. Lucrecia Ballarino

Dr.a. Gabriela Candas

Dr.a. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dr.a. Verónica Fabiano

Dr. Pablo Mandó

Dr.a. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dr.a. María Angélica Pollina

Dr.a. Verónica Sanchotena

Dr. Francisco Von Stecher

Dr.a. Valeria Vidales

Dr.a. 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)

Dr.a. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)

Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)

Dr.a. 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

- 7** Los estudios médicos.
Roberto Jorge Billinghamurst

CASO CLÍNICO

- 10** Mastectomía endoscópica con conservación de complejo areola-pezón (e-NSM) con reconstrucción inmediata: Primer reporte de caso en Argentina.
B. Gelblung, B. Rodríguez del Busto, M. Adarmes, J. Barber, B. Morris, E. Beccar Varela, D. Montoya, I. McLean

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

- 19** Impacto de la Pandemia COVID-19 sobre el tamizaje del cáncer de mama y su tratamiento.
María Victoria Taboada, Carola Allemand, Claudio Lorusso, Roberto Orti, Francisco Corrao

- 32** Heterogeneidad de HER2 por inmunohistoquímica e hibridación in situ y su rol predictivo en la respuesta patológica completa en cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante.
María B. Ancao, Federico Waisberg, María T. Pombo, Carlos M. Loza, Verónica Y. Fabiano, María V. Costanzo, Adrián A. Nervo, Mora Amat, María A. Perazzolo, Luciana Sabatini, Federico A. Coló
- 51** Complicaciones asociadas al uso de expansor tisular mamario en reconstrucción mamaria.
Candela de la Sierra, Santiago V. Acevedo, Juan Isetta, Lucas Cogorno, Gabriela B. Candás, Agustina González Zimmermann, María A. Bemí, María D. Ocampo, Rosario Biasutto, Juan L. Uriburu.
- 72** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

7

Medical studies

Roberto Jorge Billingham

CASE REPORT

10

Endoscopic nipple-sparing mastectomy (e-NSM) with Immediate reconstruction: first case report in Argentina.

B. Gelblung, B. Rodriguez del Busto, M. Adarmes, J. Barber, B. Morris, E. Beccar Varela, D. Montoya, I. McLean

CIENTIFIC SESSION

ORIGINAL ARTICLES

19

Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening and treatment.

María Victoria Taboada, Carola Allemand, Claudio Lorusso, Roberto Orti, Francisco Corrao

- 32** HER2 Heterogeneity by immunohistochemistry and in situ hybridization and its predictive role in pathologic complete response in breast cancer treated with neoadjuvant therapy.
María B. Ancao, Federico Waisberg, María T. Pombo, Carlos M. Loza, Verónica Y. Fabiano, María V. Costanzo, Adrián A. Nervo, Mora Amat, María A. Perazzolo, Luciana Sabatini, Federico A. Coló
- 51** Complications associated with Breast Tissue Expanders utilization in Breast Reconstruction.
Candela de la Sierra, Santiago V. Acevedo, Juan Isetta, Lucas Cogorno, Gabriela B. Candás, Agustina González Zimmermann, María A. Bemí, María D. Ocampo, Rosario Biasutto, Juan L. Uriburu.
- 72** Publications Regulations

LOS ESTUDIOS MÉDICOS

Roberto Jorge Billinghurst

No hay duda de que la tecnología, desarrollada en forma exponencial en los últimos 50 años, ha ayudado a diagnosticar mayor número de cánceres de mama. Desde el advenimiento de los mamógrafos de mayor calidad en los años 70 hasta los digitales actuales, junto a las resonancias nucleares magnéticas y las ecografías mamarias –en especial esta última– mucho se ha avanzado en el diagnóstico de lesiones no palpables, beneficiando más a las pacientes con mamas densas, menores de 50 años.

Esto se refleja con mejores tasas de curaciones y supervivencia, con diagnósticos en estadios tempranos que evitan en muchos casos una mayor agresión innecesaria tanto de la cirugía como de los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes. Hoy la patología “in situ” está más cerca para la paciente y el médico. Pero el progreso imagenológico está viéndose empañado por otros progresos no médicos.

Para los médicos mastólogos, cirujanos especialistas en el tratamiento quirúrgico de la mama, nos es imprescindible poder contar con las placas en forma física, además de las imágenes impresas de las ecografías mamarias. Las placas nos permiten corroborar o no el informe, evaluar la proyección topográfica de la lesión para poder implementar la estrategia quirúrgica a aplicar, más cuando se trata de lesiones no palpables con marcación de un clip metálico. También en las mastectomías con reconstrucción con prótesis y conservación de la piel y el complejo aréola pezón, ya que el tipo

de mama y la grasa premamaria se evalúan por medio de la placa mamográfica. Las ecografías, a un mastólogo con experiencia, nos orientan acerca de la naturaleza de la lesión y permiten valorar su relación con el tejido circundante.

Pero luego la pandemia, con el perjuicio y daño que generó, no solo en términos de morbilidad, mortalidad y económicos. Paradójicamente, a la distancia impuesta por las restricciones sociales de reuniones que fueron prohibidas, se desarrollaron rápidamente plataformas para reuniones virtuales, links de centros de mamografía para la visualización, pero sin entrega de estudios en forma física, (aduciendo problemas económicos y/o impacto ecológico), lo que genera un retroceso de los logros y avances. "El mastólogo conoce la clínica, debe corroborar en las placas el informe, y hasta puede ver algo no descripto"

Es un retroceso, porque la heterogeneidad de los enlaces (links) de los diferentes centros no son accesibles a todos los profesionales. Porque los monitores donde se van a ver no tienen los requerimientos adecuados. Deben ser monitores de 5 megapíxeles, tanto en el quirófano como en los consultorios de Mastología, los apropiados para visualizar la imagen digital.

La mayoría de los pacientes concurren a las consultas con la información en su teléfono celular, sin imprimir ni el informe, porque no todas las instituciones tienen consultorios con acceso a la web. Y lo más importante, no tenemos como mostrar y explicar a los pacientes en las placas la patología que debemos tratar.

Esta problemática es nacional (tal vez en el exterior tiene otros recursos en centros de comunidad cerrada), al punto que han llegado a pedir asesoramiento a la Sociedad Argentina de Mastología médicos de distintos lugares del país, que están con las mismas dificultades que los médicos de la ciudad de Buenos Aires. Hasta, en persona, médicos en congresos se han acercado a ver de qué manera nuestra sociedad puede ayudar a resolver esta problemática, y que pautas se puede implementar para su orientación.

Creo que tal vez mi punto de vista sea cuestionado por centros de imagenología, pero debemos seguir trabajando, complementariamente los mastólogos con los especialistas en imágenes, para ver de qué manera se puede llegar a una simplificación y accesibilidad a los estudios, para que los beneficiados sean los pacientes, sin perjuicio de la calidad de atención, ni daño económico a los centros.

Espero que estas reflexiones generen inquietud entre los que participamos de esta noble especialidad, para encontrar, en conjunto, de qué manera mastólogos e imagenólogos y sus centros, aporten su conocimiento y buena voluntad para que la medicina sea más humana. El mastólogo tuvo hasta dos negatoscopios para ver las cuatro placas de hoy y las cuatro anteriores, ¿va a tener que reemplazarlos por dos pequeños atriles para dos teléfonos?

El futuro inmediato nos dará la respuesta adecuada.

CASO CLÍNICO

Mastectomía endoscópica con conservación de complejo areola-pezón (e-NSM) con reconstrucción inmediata: Primer reporte de caso en Argentina.

B. Gelblung, B. Rodriguez del Busto, M. Adarmes, J. Barber, B. Morris, E. Beccar Varela, D. Montoya, I. McLean

RESUMEN

Se presenta el primer caso de mastectomía endoscópica con conservación del complejo areola-pezón y reconstrucción inmediata en Argentina. Se trata de una paciente de 65 años con el antecedente de una cirugía conservadora, radioterapia y hormonoterapia por un carcinoma luminal A en mama izquierda en el año 2022. En diciembre de 2024 se diagnosticó un carcinoma triple negativo en la mama contralateral. Se indicó quimioterapia neoadyuvante. Durante el transcurso de la misma, se realizó un panel genético con el hallazgo de una variante patogénica en BRCA2. Por este motivo se realizó una mastectomía endoscópica del lado derecho y una mastectomía convencional con conservación del CAP izquierda con reconstrucción inmediata con implante directo. La evolución posoperatoria fue favorable, sin complicaciones perioperatorias y con un buen resultado estético. Este primer caso demuestra la factibilidad técnica y seguridad quirúrgica inicial de esta técnica y abre una puerta hacia la evolución a técnicas mínimamente invasivas en cirugía mamaria oncológica en Argentina.

ABSTRACT

We present the first case of endoscopic nipple-sparing mastectomy (e-NSM) with immediate reconstruction performed in Argentina. The patient was a 65-year-old woman with a history of luminal A breast cancer in the left breast, previously treated in 2022 with breast-conserving surgery, radiotherapy, and hormone therapy. In December 2024, she was diagnosed with a triple-negative carcinoma in the contralateral breast, for which neoadjuvant chemotherapy was indicated. During treatment, a genetic panel revealed a pathogenic BRCA2 mutation. Consequently, the patient underwent an endoscopic mastectomy on the right side and a conventional nipple-sparing mastectomy on the left, both with immediate direct-to-implant reconstruction. The postoperative course was favorable, with no perioperative complications and a good aesthetic outcome. This first case demonstrates the technical feasibility and initial surgical safety of this approach and opens the door to the adoption of minimally invasive techniques in oncologic breast surgery in Argentina.

Palabras clave

Mastectomía endoscópica; Conservación del complejo areola-pezones; Reconstrucción mamaria inmediata; Cirugía mínimamente invasiva; Cáncer de mama

INTRODUCCIÓN

La mastectomía convencional con conservación de complejo areola-pezones (c-NSM) es un procedimiento que ha sido muy debatido acerca del riesgo que implicaba la preservación del tejido retroareolar respecto a la posibilidad de recidiva o persistencia de enfermedad. Con el tiempo, la evolución de la técnica quirúrgica y avances en los estudios diagnósticos, se logró establecer como un *gold standard* siempre y cuando hubiera una distancia aceptable entre la lesión y el complejo areola-pezones (CAP). Además, se convirtió en una alternativa para aquellas pacientes con riesgo alto para cáncer de mama como mastectomía de reducción de riesgo (MRR). A pesar de todo esto y de todas las ventajas que pudo demostrar con el tiempo, sigue existiendo un impacto negativo a nivel estético, dada la localización y la extensión de la cicatriz, y no esta exenta del riesgo de complicaciones postoperatorias.

La mastectomía endoscópica con conservación del complejo areola-pezones (e-NSM) es una técnica quirúrgica innovadora que permi-

tiría mejorar los resultados estéticos minimizando el impacto de la cicatriz, sin comprometer la seguridad oncológica y con resultados favorables respecto de las complicaciones perioperatorias.¹⁻³ Si bien la técnica ha mostrado una adopción creciente en centros especializados de Europa y Asia, su incorporación en América Latina —y en particular en Sudamérica— continúa siendo limitada. Este constituye el primer caso reportado en Argentina, con una descripción de sus aspectos técnicos y evolución clínica inicial.

Presentación del caso

Paciente de 65 años con antecedente de carcinoma de mama izquierda tratado en 2022 mediante cirugía conservadora, radioterapia (volumen mamario con boost de lecho quirúrgico) y hormonoterapia con tamoxifeno. En contexto del seguimiento, se detectó un nódulo palpable en cuadrante superoexterno de mama derecha (MD CSE) en diciembre de 2024.

La mamografía evidenció un área de asimetría en MD CSE que persistía ante la compresión localizada. En la ecografía se constató una imagen hipoecoica de 16 mm con vascularización positiva al Doppler y axilas sin particularidades. Se realizó la biopsia core guiada por ecografía con diagnóstico de carcinoma invasor de alto grado, triple negativo (RE 0%, RP 0%, HER2/neu score +1, Ki67 60%). La resonancia magnética mamaria evidenció una lesión única de 16x14mm, sin nódulos satélites ni adenopatías.

Se presentó en comité multidisciplinario y se decidió tratamiento neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel. Durante el transcurso de dicho tratamiento se realizó panel genético que detectó una variante patogénica en el gen BRCA2.

Luego de la quimioterapia presentó excelente respuesta clínica e imagenológica. Por el hallazgo BRCA2, antecedentes y deseo personal de reducir el riesgo de recurrencia o aparición de un nuevo tumor primario, se decidió realizar una mastectomía bilateral con conservación del CAP y reconstrucción inmediata.

El 9 de julio de 2025 se realizó la cirugía: mastectomía endoscópica derecha con conservación de complejo areola-pezones, biopsia de ganglio centinela (BGC) derecho, c-NSM izquierda y reconstrucción inmediata con implante directo.

El procedimiento del lado derecho fue llevado a cabo mediante una incisión en línea axilar anterior de 3 cm, a través de la cual se rea-

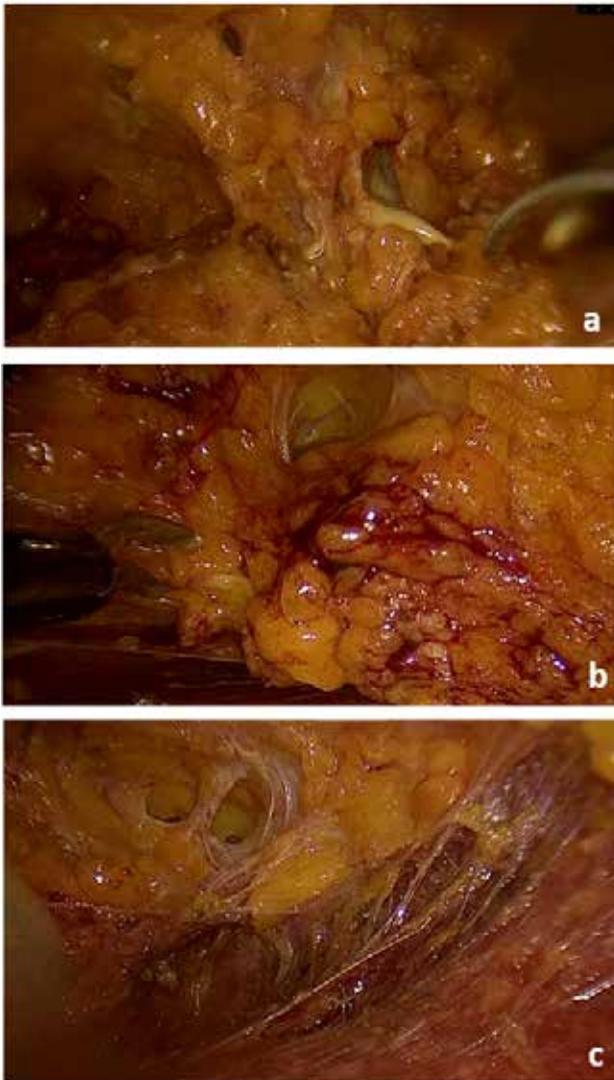


Figura 1. Visión endoscópica en distintos momentos del procedimiento:

a) Región retroareolar y los conductos retropezón.

b) Polo superior y el plano de disección anterior.

c) Polo inferior y el plano de disección anterior con los ligamentos de Cooper, hacia inferior se observa músculo pectoral mayor.

lizó la BGC y luego se introdujo un dispositivo de puerto único para abordaje endoscópico. Se realizó insuflación con CO₂ a 6 mmHg. Se realizó la disección identificando el plano anterior y retroglándular bajo visión directa utilizando una óptica de 10 mm con alta definición. Se prestó especial interés al área retropezón. Finalizada la mastectomía se extrajo la pieza y se envió a anatomía patológica. Del lado izquierdo el procedimiento se realizó en forma convencional. Se colocaron drenajes a ambos lechos de mastectomía. La reconstrucción inmediata se realizó con implantes anatómicos de 280cc microtexturizados en plano prepectoral.

La cirugía transcurrió sin complicaciones con una duración de 180 minutos. La paciente fue dada de alta con ambos drenajes a las 24 horas, con buen control de dolor y sin evidencia de complicaciones. Se retiraron los drenajes al 7° día postoperatorio.

El informe anatomopatológico informó en mama derecha un carcinoma residual de 2 mm, GH2, RE 0% RP 0% Her2 Score 0 null Ki67 5%. El ganglio centinela derecho fue negativo (0/5) y los márgenes retroareolares fueron libres de enfermedad (RCB 1). La mama izquierda no tenía enfermedad.

Al último control (30 días postoperatorio) no tuvo complicaciones y el resultado estético fue muy bueno.



Figura 2. Examen físico de la paciente: a, b y c: preoperatorio. Se observa cicatriz preexistente en mama izquierda. d, e y f: Control postoperatorio a los 30 días de la cirugía.

DISCUSIÓN

La e-NSM constituye una evolución dentro de la cirugía mamaria, con el objetivo de optimizar los resultados estéticos y disminuir la tasa de complicaciones perioperatorias sin comprometer la seguridad oncológica. Su aplicación ha sido reportada con éxito en centros especializados en Europa y Asia principalmente.¹⁻³

En el presente caso realizamos una e-NSM derecha con intención terapéutica, con buen resultado estético y sin complicaciones postoperatorias al momento del último control. Si bien se trata del inicio de nuestra experiencia, este procedimiento resultó técnica y clínicamente factible en el contexto local.

Del lado izquierdo se optó por una c-NSM debido a la presencia de una cicatriz radiada preexistente, lo cual limitaba el beneficio estético del abordaje endoscópico. Además, el antecedente de radioterapia, aunque no constituye una contraindicación absoluta, representa un factor de riesgo aumentado para complicaciones reconstructivas. A pesar de sus ventajas potenciales, la e-NSM presenta desafíos relevantes: requiere una curva de aprendizaje adecuada, instrumental adecuado y tiempos quirúrgicos inicialmente mayores. Su imple-

mentación debe acompañarse de una cuidadosa selección de pacientes y entrenamiento especializado. La validación de su seguridad oncológica a largo plazo aún requiere estudios prospectivos con seguimiento prolongado.^{4,5}

Según lo reportado en series internacionales, el éxito de esta técnica depende tanto de la experiencia del equipo quirúrgico como de una selección rigurosa de pacientes, considerando la anatomía mamaria, características tumorales, los antecedentes personales y una exhaustiva planificación preoperatoria.^{1,2,4}

CONCLUSIÓN

La e-NSM seguida de reconstrucción inmediata con implantes es factible, segura y bien tolerada en pacientes adecuadamente seleccionadas. En este caso, se logró una resección oncológica completa con excelente resultado estético y sin complicaciones inmediatas. Este primer procedimiento abre una puerta para la evolución hacia técnicas mínimamente invasivas en cirugía mamaria oncológica en Argentina. Su implementación progresiva podría ampliar las opciones terapéuticas y reconstructivas disponibles, contribuyendo a un abordaje más integral y personalizado en el tratamiento del cáncer de mama.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La paciente firmó un consentimiento informado para la cirugía y para la publicación de este caso clínico. Se han resguardado su identidad y datos personales conforme a las normativas vigentes.

REFERENCIAS

1. Lai HW, Chen ST, Lin YJ et al. Minimal access (endoscopic and robotic) breast surgery in the surgical treatment of early breast cancer—trend and clinical outcome from a single-surgeon experience over 10 years. *Front Oncol.* 2021;11:739144. ◀ ◀ ◀
2. Carroll A, Robles C, Lai HW et al. Oncological, surgical, and cosmetic outcomes of endoscopic versus conventional nipple-sparing mastectomy: meta-analysis. *BJSO Open.* 2025;9(3):zraf011. ◀ ◀ ◀
3. Wang ZH, Gao GX, Liu WH et al. Single-port nipple-sparing subcutaneous mastectomy with immediate prosthetic breast reconstruction for breast cancer. *Surg Endosc.* 2023;37:3842–51. ◀ ◀
4. Lai HW, Toesca A, Sarfati B et al. Consensus statement on robotic mastectomy—expert panel from International Endoscopic and Robotic Breast Surgery Symposium (IERBS) 2019. *Ann Surg.* 2020;271(6):1005–12. ◀
5. Hung CS, Chang SW, Liao LM et al. The learning curve of endoscopic total mastectomy in Taiwan: A multi-center study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178251. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Muy interesante, muy novedoso por supuesto, es el primer caso. Contentos de que estos aportes, a la Sesión de la Sociedad le traigan estas novedades. Vamos a comentarlo o a discutirlo, con las preguntas que cada uno desee.

Dr. Berman: Te felicito por la presentación y también por animarse a hacer cosas novedosas. Novedosas para nosotros, no a nivel mundial que ya hay mucha casuística. Hablar de experiencia con un caso muy difícil, pero ¿qué considerás vos que tiene de beneficio esta técnica versus lo que habitualmente hacemos, lo convencional, en relación con el tiempo de cirugía, complicaciones, seguridad oncológica, resultado cosmético, recuperación, conservación de la sensibilidad? Hay varias variables que uno puede analizar.

Dr. Gelblung: Muchas gracias por la pregunta. Es una de las primeras cosas que uno se pregunta antes de encarar esta técnica y algo nuevo. Hay cosas escritas, trabajos con buen seguimiento, por lo menos cinco años en algunas series y los beneficios, primero en lo estético, la cicatriz es más escondida, es más pequeña, se encuentra más en ubicación axilar. Con respecto a lo oncológico, hay estudios que demuestran la misma efectividad que una cirugía convencional, todavía no es mejor en ese aspecto y con respecto a las complicaciones perioperatorias, los estudios demuestran que es similar a la convencional en cuanto a hemorragia posoperatoria, seroma o infecciones y la necrosis de pezón, que hasta ahora venía siendo similar, en los últimos trabajos está demostrando una ventaja y eso se lo atribuyen a que uno lo ve con alta definición en la cámara. Entonces, termina siendo una ventaja y creo, esto es una opinión personal nuestra, que con una cuestión de curva y de tiempo de evolución va a terminar mejorando todos los otros outcomes que faltan. Es lo que estaba pasando con la necrosis.

Dr. Berman: ¿Pudieron evaluar la sensibilidad de la paciente previo a la cirugía para controlar el post?

Dr. Gelblung: Sí, por ahora no tiene sensibilidad, hay pocos trabajos al respecto de eso porque creo que es difícil de determinar, nosotros por ahora no nos enfocamos tanto en eso, pero está conforme con el resultado.

Dr. Terrier: ¿Ustedes esta técnica no se les ocurrió un día de golpe, como vos dijiste hay que elegir bien la paciente. La vamos a usar para estar paciente, ya tienen un tiempo previo, me imagino, de ir evaluando la técnica, de ir pensándolo como para después ponerlo en práctica.

Dr. Gelblung: Sí, la técnica la fuimos evaluando, yo fui dos meses y medio a Italia, estuve con el Dr. Todeska y fue como un proyecto de equipo de, vamos a ver cómo es, vamos a aprender y lo pensamos mucho y preparamos todo muy bien en el hospital también para poder realizarla con todo el equipo instruido, instrumentadoras, anestesiólogo, armamos un protocolo escrito.

Dr. Terrier: Me imagino que ya la tienen puesta a punto, pero ya la tienen como para con pacientes bien seleccionados, como dijiste al comienzo, continuar aplicándola.

Dr. Gelblung: El plan es continuar aplicándola, necesitamos el insumo que es la plataforma Single Port que por ahora en Argentina es complejo porque es un poco más costoso que afuera, es una de las trabas, las coberturas y lo que nos pasa siempre, el plan es seguir avanzando con esto.

Dr. Terrier: Cosas propias del sistema de salud.

Dr. Cassab: Te felicito por la presentación. Te quería preguntar si los drenajes se dejan la misma cantidad de tiempo, con respecto a las convencionales ¿Por qué serían siete días? Si esto por ahí te da una mejor visión y una mejor cicatrización de los vasos, al estar cortando y cauterizando permanentemente, lo que no te da por ahí esa visión una cirugía convencional, para cuando llegás, si empezás por el surco submamario y llegás al borde superior, hasta encontrar los vasitos y cauterizás, pasa más

tiempo, entonces es un poquito más cruenta la cirugía convencional. ¿Esto ustedes consideraron que siete días se estuvieron drenando o lo dejaron más tiempo para la mayor protección?

Dr. Gelblung: Gracias por la pregunta. Los drenajes, solemos dejarlos habitualmente los días que son necesarios, no es que tenemos un estándar. Vemos según la paciente y según la cantidad de débito que dan y en general cuando da menos de 40, solemos retirarlos en un plazo no más de 15 días que sería el extremo más largo, el de más duración. Con ello no es que consideramos algo diferente, de hecho sacamos los dos el mismo día y era una cirugía convencional y una endoscópica, pero dio débito seroso esa semana y no nos pareció para sacarlos antes.

Dr. Terrier: Muy bien, muchas gracias.

Impacto de la Pandemia COVID-19 sobre el tamizaje del cáncer de mama y su tratamiento.

*María Victoria Taboada¹,
Carola Allemand², Claudio
Lorusso², Roberto Orti³,
Francisco Corrao⁴*

RESUMEN

Introducción

El presente trabajo se propuso evaluar las variaciones en screening mamográfico a lo largo de un período habitual de trabajo, durante el aislamiento por pandemia COVID 19 y en la reapertura y retorno gradual a la actividad, en la población de mujeres pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano. Así también, se evaluaron las cirugías llevadas a cabo durante esos períodos, analizando características clínico-patológicas y tratamiento adyuvante.

Materiales y método

Se trató de un estudio observacional de cohorte retrospectivo, llevado a cabo bajo la Sección de Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se compararon los períodos octubre 2019-marzo 2020 / abril 2020-septiembre 2020 / octubre 2020-marzo 2021. Los datos fueron recolectados de la historia clínica electrónica.

1 Médica asociada del servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

2 Médica staff del servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

3 Médico asociado del servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

4 Jefe de sección de Patología Mamaria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Mail de contacto:
mariav.taboada@hospitalitaliano.org.ar

Resultados

El número de mamografías realizadas durante el aislamiento cayó en forma considerable (12.315 en el período pre-pandemia, 3.994 durante el aislamiento y 15.483 en la apertura gradual), así como el número de cirugías llevadas a cabo (94, 37 y 55). Se observó una diferencia significativa en cuanto al número de tumores palpables diagnosticados en el tercer período, con mayor número de cirugías no conservadoras. No hubo diferencias significativas en cuanto a estadio tumoral o cambios en la adyuvancia.

Conclusiones

Nuestros resultados mostraron un mayor número de tumores palpables con cirugías no conservadoras. Podrían ser datos de ayuda a la hora de evaluar intervalos de screening de nuestras pacientes.

Palabras Clave

COVID-19, cáncer de mama, screening mamográfico

ABSTRACT

Introduction

The present study aimed to evaluate the variations in mammographic screening over a typical work period, during the COVID-19 pandemic lockdown, and during the reopening and gradual return to activity, in the population of women enrolled in the Health Plan of the Italian Hospital. It also assessed the surgeries performed during these periods, analyzing clinical-pathological characteristics and adjuvant treatment.

Materials and method

This was a retrospective observational cohort study conducted under the Mastology Section of the Gynecology Department at the Italian Hospital of Buenos Aires. The periods compared were October 2019–March 2020, April 2020–September 2020, and October 2020–March 2021. Data was collected from electronic medical records.

Results

The number of mammograms performed during the lockdown decreased significantly (12,315 in the pre-pandemic period, 3,994 during lockdown, and 15,483 during gradual reopening), as did the number of surgeries performed (94, 37, and 55, respectively). A significant increase was observed in the number of palpable tumors diagnosed in the third period, along with a higher number of non-conservative surgeries. There were no significant differences in tumor stage or changes in adjuvant treatment.

Conclusions

Our results showed an increased number of palpable tumors treated with non-conservative surgeries. These findings may help guide the evaluation of screening intervals for our patients.

Key words

COVID-19, breast cancer, mammographic screening

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el carcinoma más frecuente a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En Argentina, también es la enfermedad oncológica más frecuente entre las mujeres y la que causa más defunciones; se diagnostican 19.386 casos nuevos y fallecen 5.645 mujeres por año. El objetivo de los programas de tamizaje es reducir la mortalidad por cáncer de mama y/o lograr un diagnóstico precoz con tratamientos menos agresivos.¹

La infección por COVID-19 se trata de una enfermedad respiratoria provocada por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2.² Los primeros casos se presentaron en Wuhan en diciembre de 2019 y, para marzo de 2020, la enfermedad ya se había diseminado a más de 180 países transformándose en una pandemia.³ El 3 de marzo de 2020 se confirma el primer caso en Argentina. El 16 de ese mes se cierran fronteras y el 19, se decreta el aislamiento social, preventivo y obligatorio para toda la población: el gobierno nacional ha dispuesto restringir la circulación tanto en las rutas nacionales como dentro de las ciudades de todo el país. Sólo se permitirán traslados por cuestiones excepcionales. Para abril, se confirman más de un millón de casos y más de 60 mil muertes a nivel mundial.

La edad avanzada y comorbilidades como el cáncer son identificadas como factores de riesgo para las formas más graves de infección por COVID: necesidad de ingreso a unidad cerrada, asistencia ventilatoria y muerte. Tal riesgo podría estar influenciado, no obstante, por el tipo de cáncer, el tratamiento, la edad del paciente y sus otras comorbilidades.⁴

La pandemia se transforma entonces en un desafío para pacientes, médicos y sistemas de salud, por la necesidad de reorganización de los recursos para poder dar respuesta a la emergencia, minimizar las exposiciones de riesgo y asegurar la continuidad de los cuidados de enfermedades crónicas, incluidas las oncológicas. Surgen entonces múltiples guías de distintas sociedades con recomendaciones de conductas, que van variando de un momento a otro.⁵⁻⁸

Pese a que nuestra Institución continuó con su atención, la imposición del aislamiento se transformó en una barrera de acceso de la población al sistema de salud. Este trabajo se propone evaluar cuál fue el impacto de la pandemia por COVID -19 sobre el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres pertenecientes al plan de salud del Hospital Italiano.

Los objetivos primarios son describir los estudios realizados durante tres períodos distintos: seis meses de trabajo habitual, seis de aislamiento y seis de retorno gradual a los controles habituales (desde octubre que fue cuando el gobierno gradualmente eliminó restricciones). Para ello se comparará la proporción de mamografías en los distintos períodos estratificadas por grupo etario y Bi-Rads y el número de cirugías por cáncer de mama. Como objetivo secundario, para analizar el impacto del aislamiento, se describirán y analizarán las características clínicas de los tumores diagnosticados en cada intervalo y sus tratamientos.

MATERIALES Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional de cohorte retrospectivo, llevado a cabo bajo la Sección de Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se compararon los períodos octubre 2019-marzo 2020 (de ahora en más denominado Pre-Pandemia) / abril 2020-septiembre 2020 (Aislamiento) / octubre 2020-marzo 2021 (Post-Aislamiento).

Las variables continuas se expresaron como media o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rango intercuartil, según la distribución. Las variables categóricas se expresaron como proporciones o como valores absolutos. Las comparaciones entre variables con-

tinuas se realizaron mediante test de T, mientras que las comparaciones entre variables categóricas, se realizaron con test de chi cuadrado. Se consideró un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata 13.1

Los datos fueron recolectados de la historia clínica electrónica de la Institución. La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. El protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación del HIBA.

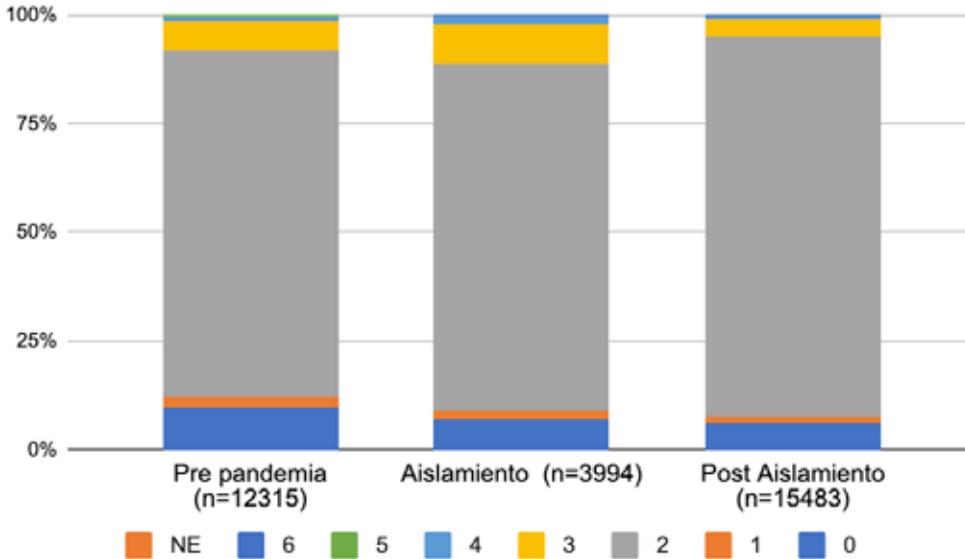
RESULTADOS

Entre octubre de 2019 y marzo de 2021 se realizaron en el Hospital Italiano de Buenos Aires un total de 31.792 mamografías (12.315 en el período Pre-Pandemia, 3.994 durante el Aislamiento y 15.483 en Post-Aislamiento). En la TABLA 1 puede observarse la distribución de las mismas en cada período según franja etaria.

Tabla 1. Número de mamografías por período y edad.

Grupo Etario (años)	Mamografías totales		
	Pre-Pandemia (n=12.315)	Aislamiento (n=3.994)	Post-Aislamiento (n=15.483)
18-40 años	744 (6,04%)	273 (6,84%)	782 (5,05%)
41-50 años	2.976 (24,17%)	1.135 (28,42%)	3.766 (24,32%)
51-70 años	5.813 (47,20%)	1.912 (47,87%)	7.539 (48,69%)
71 y más	2.782 (22,59%)	674 (16,87%)	3.396 (21,94%)

Gráfico 1. Porcentaje de mamografías según Bi-Rads v período.



En el GRÁFICO 1 se expone el número de mamografías de acuerdo a Bi-Rads en cada período (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, NE-no especificado).

Tabla 2. Características clínico patológicas de los casos.

	Pre-Pandemia	Aislamiento	Post-Aislamiento	Valor p
N	94	37	55	
Edad mediana (RIC)	68,5 (61-75)	65 (59-73)	67 (56-78)	-
Estado				
Premenopáusicas	10 (11%)	6 (16%)	9 (16%)	0,44
Postmenopáusicas	84 (89%)	31 (84%)	42 (82%)	
Tumor palpable	55 (59%)	19 (51%)	41 (75%)	0,05
Lesión radiológica				
Sin imagen	12 (12%)	4 (8%)	4 (4%)	0,579
Nódulo	51 (55%)	11 (31%)	24 (44%)	0,036
Microcalcificaciones	14 (15%)	3 (8%)	2 (4%)	0,081
Distorsión / asimetría	13 (14%)	18 (50%)	23 (44%)	Menor 0,001
Nódulo + microcalcificaciones	4 (4%)	1 (3%)	2 (4%)	0,914
Estadio				
I	62 (66%)	25 (67%)	33 (60%)	0,77
IIA	22 (23%)	10 (27%)	15 (27%)	
IIB	5 (5%)	0 (0%)	5 (9%)	
IIIA	3 (3%)	1 (3%)	2 (4%)	
IIIB	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
IV	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	

(Nota: En el grupo de Post-Aislamiento hay un hombre.)

En el primer período, el porcentaje de pacientes con indicación de biopsia por Bi-Rads (4 y 5) fue de un 1,06%, en el segundo del 1,57% y en el tercero de un 0,72%.

Respecto a las cirugías, salvo por un período de dos semanas al inicio del período Aislamiento, la programación de intervenciones por patología oncológica continuó. En el primer período se operaron 137 pacientes, 94 pertenecientes al Plan de Salud. La mediana de edad fue de 68,5 años (RIC 25-75% 61-75). En el período Aislamiento se operaron 73 pacientes, 37 pertenecientes al Plan de Salud. La mediana de edad fue de 65 años (RIC 25- 75% 59-73). Y en el tercero, 98 pacientes, 55 de Plan de Salud, mediana de edad de 67 (RIC 25-75% 56-78). En la TABLA 2 se representan las características clínico-patológicas.

En el tercer período se observó un mayor número de pacientes con tumor palpable en relación al primero 74,55 vs 58,5 % (p=0,05).

Respecto al tipo de cirugías llevadas a cabo, en el primer período se realizó una mayor proporción de cirugías conservadoras (76,60% vs 51,85%; p=0,007) en relación al período post aislamiento. En la TABLA 3 se pueden ver esos resultados.

Tabla 3. Tipo de cirugía por período.

	Pre-Pandemia (n=94)	Aislamiento (n=37)	Post-Aislamiento (n=55)	Valor p
Cirugía				
Conservadora	72 (77%)	25 (68%)	31 (56%)	0.044
No Conservadora	21 (22%)	11 (30%)	22 (40%)	
Vaciamiento axilar	1 (1%)	1 (3%)	2 (4%)	
Reconstrucción	13 (62%)	8 (72%)	13 (59%)	0.28

No se observa diferencia significativa respecto al número de reconstrucciones inmediatas. En todos los casos se llevaron a cabo con expansor, salvo una paciente del primer período donde se empleó prótesis y una del tercero donde se realizó el primer DIEP de la Institución.

En dos pacientes se realizó vaciamiento axilar como único procedimiento por diagnóstico de cáncer de mama oculto, y en una por recaída regional.

En el GRÁFICO 2 se visualiza el grado tumoral y en el GRÁFICO 3 la inmunohistoquímica de las lesiones.

Gráfico 2. Grado tumoral por período.

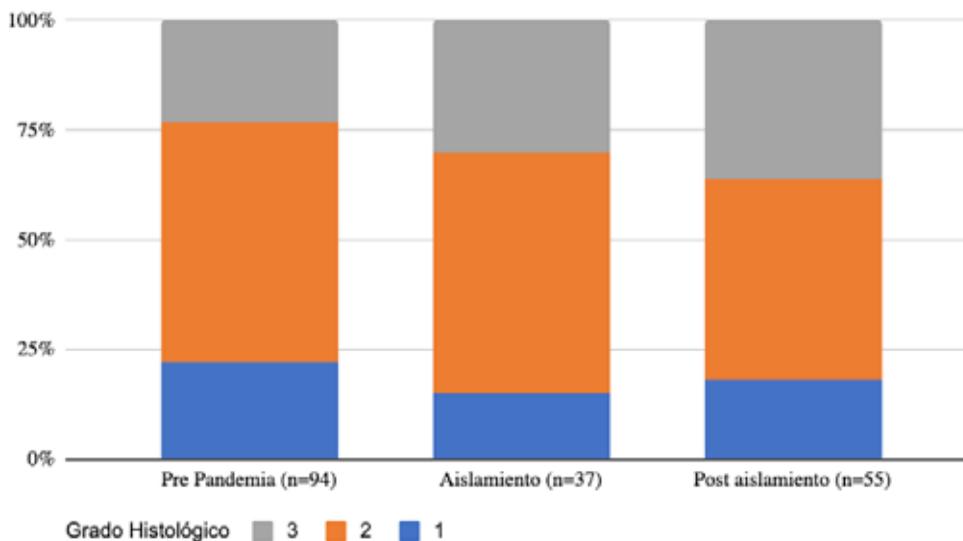
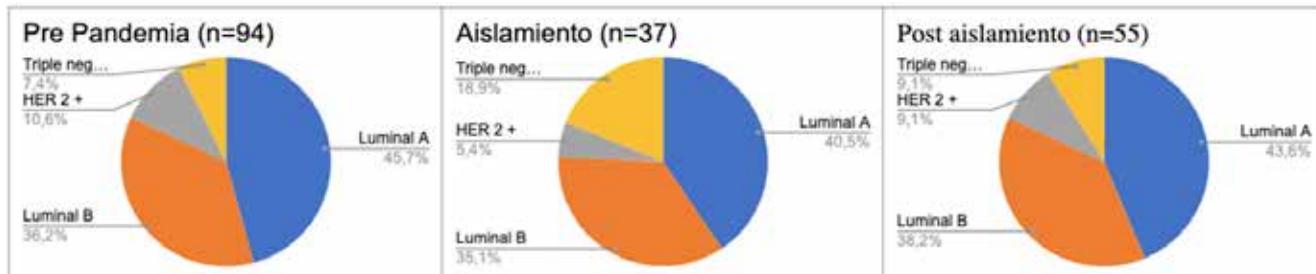


Gráfico 3. Inmunohistoquímica tumoral en cada período.



En relación a la adyuvancia, si bien en algunos casos puntuales hubo alguna desviación del tratamiento estándar no se observa diferencia significativa entre períodos. Como novedad, en el tercero se inició el empleo de la radioterapia intraoperatoria (IORT). (Tabla 4)

Tabla 4. Tratamientos adyuvantes por período.

	Pre-Pandemia (n=94)	Aislamiento (n=37)	Post-Aislamiento (n=55)	Valor p
Radioterapia	65 (69%)	26 (70%)	33 (60%)	0,45
Hormonoterapia				
No	11 (12%)	7 (19%)	10 (18%)	0,38
Tamoxifeno	47 (50%)	13 (35%)	23 (42%)	
Anastrozol	34 (36%)	17 (46%)	19 (35%)	
Otros	2 (2%)	0 (0%)	3 (5%)	
Quimioterapia	16 (17%)	9 (24%)	15 (27%)	0,30

DISCUSIÓN

Como era de esperar, el número de mamografías y cirugías durante el período de aislamiento por la pandemia de coronavirus fue menor. Es lógico si se tienen en cuenta las restricciones impuestas por parte del gobierno en cuanto a circulación y las recomendaciones de guías internacionales (ASCO, ESMO)^{9,10} y nacionales (SAM)¹¹, que entre otras medidas sugirieron postergar estudios de tamizaje en mujeres asintomáticas, control de Bi-Rads 3 o síntomas como mastalgia.

Estos resultados no difieren de los reportados por la literatura. Algunos países con programas de screening nacionales los suspendieron por períodos de 1 a 6 meses (Canadá, Países Bajos, Alemania,

Italia, Australia).¹² Una publicación de la población de Estados Unidos muestra una disminución del 85% en el screening de cáncer de mama de marzo a julio 2020 vs mismo período en 2019 y una reducción del 71% para biopsias percutáneas.¹³

Similares son los hallazgos en Europa. En Inglaterra, se compararon los primeros seis meses del 2020 con el mismo período en 2019. Se encontró una disminución del 28% de derivaciones por sospecha de cáncer de mama y del 16% en el inicio del tratamiento de nuevos cánceres diagnosticados.¹⁴ Un estudio de Países Bajos muestra una disminución de la incidencia del cáncer de mama, en todos los grupos etarios y en todas las regiones. Pero ocurre sobre todo en estadios tempranos, con lo que infieren que esta demora en el diagnóstico no tendría impacto en el pronóstico a largo plazo.¹⁵

En nuestra población se observó una mayor proporción de pacientes con tumores palpables en el tercer período, con mayor número de cirugías no conservadoras. Un dato que llama la atención es que no hubo diferencia en el número de reconstrucciones, considerando recomendaciones de las distintas sociedades (ASBrS, SSO)^{16,17}, entre ellas la Sociedad Argentina de Mastología: "Considerar diferir las reconstrucciones mamarias inmediatas u otro procedimiento oncoplástico salvo situaciones excepcionales de necesidad para reparar defectos de resección. Excepcionalmente en instituciones que puedan disponer de medios e infraestructura se pueden considerar reconstrucciones inmediatas con expansores o prótesis, pero no con tejido autólogo." Afortunadamente y quizás porque en nuestra institución nunca se alcanzó la saturación de camas, se mantuvo la disponibilidad de quirófano con medidas de protección como ser hisopados prequirúrgicos de todas las pacientes, equipo de protección, etcétera. Al ser un estudio de un único centro, fuera del sistema de la salud pública, los resultados podrían no ser representativos del escenario país.

Una debilidad del trabajo radica en la imposibilidad de inferir directamente que el cambio en el tipo de cirugía tenga que ver necesariamente con el aumento de tiempo entre las mamografías, porque no se cuenta con el dato de intervalo entre estudios para cada paciente. La unidad de análisis fue el número de mamografías, no las pacientes.

Otra debilidad del trabajo es no contar con el total de pacientes con diagnóstico de cáncer, sino sólo con aquellas con estadios iniciales de manejo quirúrgico. El poder evaluar aquellas donde se indicó neoadyuvancia y de qué tipo, o cómo fue el manejo y tratamiento de

pacientes con tumores estadios IV. A diferencia de lo publicado por otros trabajos, que observaron más proporción de axilas positivas o mayor grado tumoral¹⁸⁻²⁰, en nuestro trabajo no encontramos diferencias respecto a estadio o grado histológico.

Como ya se mencionó, fueron múltiples las guías de recomendaciones con distintos escenarios según gravedad de los casos, creando una suerte de triage, y recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento. Todas ellas resaltaban la importancia del manejo multidisciplinario y la toma de decisión poniendo en la balanza, para cada paciente, el riesgo de infección y muerte por formas severas vs el riesgo de progresión de su enfermedad.²¹ Planteaban analizar cada caso dentro de las reuniones de las unidades de mastología o de ateneos multidisciplinarios y volcar a la historia clínica la indicación tomada con sus fundamentos. En la Unidad de Mastología del Hospital Italiano, los ateneos continuaron con la misma periodicidad, pero en forma virtual.

Si bien en la revisión de historias clínicas hay casos puntuales donde no se siguió con la conducta estándar de acuerdo al tipo y estadio de enfermedad (por edad, comorbilidades o solicitud de la paciente), no hubo diferencias significativas respecto a los tratamientos adyuvantes en los tres períodos.

Un interrogante que queda y que escapa al objetivo de este trabajo, es evaluar el pronóstico a largo plazo de pacientes con demora en diagnóstico producto de la pandemia.²²

CONCLUSIÓN

La pandemia por coronavirus fue un desafío para el sistema de salud. Posponer el screening pudo haber sido una conducta prudente y apropiada al inicio. No obstante, entendemos que no es posible desatender el resto de las patologías crónicas incluida la oncológica. Vimos como resultados significativos, un mayor número de tumores palpables con mayor requerimiento de cirugías más radicales. Llamativamente no así una diferencia significativa en los estadios. Si bien no podemos probar una asociación entre intervalo y este cambio en el tipo de cirugía, podrían ser datos de ayuda a la hora de evaluar intervalos de pesquisa de nuestras pacientes. A tal fin, sería interesante el seguimiento en el tiempo para evaluar eventos y comparar el impacto de intervalos y pronóstico.

REFERENCIAS

1. 2018. Efectividad del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Alejandro Javier Di Sibio. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en <https://iah.ms.gov.ar/doc/Documento202.pdf> ◀
2. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020 Apr;250(4):271-278. ◀
3. Liu NN, Tan JC, Li J, Li S, Cai Y, Wang H. COVID-19 Pandemic: Experiences in China and Implications for its Prevention and Treatment Worldwide. *Curr Cancer Drug Targets.* 2020;20(6):410-416. ◀
4. Papautsky E, Hamlish T. Patient-reported treatment delays in breast cancer care during the COVID-19 pandemic. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;184(1):249-254. ◀
5. Ueda M, Martins R, Hendrie PC et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Mar 20:1-4. ◀
6. Toss A, Isca C, Venturelli M, et al. Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO Open.* 2021;6(2):100055. ◀
7. Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P, et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast.* 2020;52:8-16. ◀
8. de Azambuja E, Trapani D, Loibl S, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: *Breast Cancer. ESMO Open.* 2020;5 (Suppl 3):e000793. ◀
9. Marzo 2020. COVID-19 provider and practice information, *Am Society of Clinical Oncology. COVID-19 patient care information, American Society of Clinical Oncology.* ◀
10. de Azambuja E, Trapani D, Loibl S, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: *Breast Cancer. ESMO Open.* 2020;5 (Suppl 3):e000793. ◀
11. Marzo 2020. Protocolos y normas terapéuticas operativas durante la pandemia COVID-19 para profesionales de la salud, *Sociedad Argentina de Mastología.* Disponible en: <https://www.samas.org.ar/index.php/publicaciones/infosam/385-protocolos-y-normas-terapeuticas-operativas-durante-la-pandemia-covid-19-para-profesionales-de-la-salud> ◀
12. Figueroa JD, Gray E, Pashayan N, et al. Breast Screening Working Group (WG2) of the Covid-19 and Cancer Global Modelling Consortium. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Prev Med.* 2021 Oct;151:106585. ◀
13. Patt D, Gordan L, Diaz M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform.* 2020;4:1059-1071. ◀
14. Gathani T, Clayton G, MacInnes E, Horgan K. The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *Br J Cancer.* 2021;124(4):710-712. ◀
15. Filipe MD, van Deukeren D, Kip M, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Surgical Breast Cancer Care in the Netherlands: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(6):454-461. ◀
16. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat* 181, 487–497 (2020). ◀
17. Marzo 2020. Resource for Management Options of Breast Cancer During COVID-19, *Society of Surgical Oncology.* Disponible en: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Breast-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf> ◀
18. Simão D, Sardinha M, Reis AF, Spencer AS, Luz R, Oliveira S. What Has Changed During the COVID-19 Pandemic? - The Effect on an Academic Breast Department in Portugal. *Eur J Breast Health.* 2021;18(1):74-78. ◀
19. Patt D, Gordan L, Diaz M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform.* 2020;4:1059-1071. ◀
20. Vanni G, Tazzioli G, Pellicciaro M, et al. Delay in Breast Cancer Treatments During the First COVID-19 Lockdown. A Multicentric Analysis of 432 Patients. *Anti-cancer Res.* 2020;40(12):7119-7125. ◀

21. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic breast cancer consortium. Breast Cancer Res Treat. 2020;181(3):487-497. ◀
22. Sharpless NE. COVID-19 and cancer. Science. 2020;368(6497):1290. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Vamos a discutir o comentar el trabajo de la doctora Taboada.

¿Alguna pregunta o comentario del público sobre el trabajo?

Creo que, como vos decías al comienzo, parece viejo, pero ya no es tanto.

Nos recuerda un poco lo que se vivió en esa época y no solo los mastólogos,

sino todo el sistema de salud, donde algunos lo pasaron mejor que otros.

Creo que este trabajo tiene una importancia, por supuesto que, tan grande y tiene sus limitaciones, vos lo dijiste, porque aparecieron muchos trabajos comparando prepandemia con pandemia, pero este es de los pocos que tiene tres periodos, que también abarca algo de pospandemia. Ahí es donde, como vos decías, en muchas notas periodísticas y de todo, se suponía que íbamos a ver una ola de cáncer avanzado y como suposición estaba bien, pero en la práctica, creo que a la gran mayoría, empíricamente, porque no todos hemos hecho esto en nuestro centro este trabajo, pero no fue así. Sí valen algunas cosas, sobre todo en los tumores palpables y las mastectomías. Eso creo que es el resultado más claro de ustedes.

Después tiene algunas cosas, no digo inconsistencias del trabajo, sino inconsistencias del razonamiento, por ejemplo las axilas no aumentaron. Uno en cualquier caso dice si aumentan el T, debería aumentar la axila, pero bueno, hay cosas que el trabajo no las puede explicar, seguramente que esa fue una de las preguntas que también se hicieron ustedes.

Dra. Taboada: Sí, y eso era mirando algunos otros trabajos que hablaban de aumento en el número de axilas positivas o en el estadio y eso en los números no se reflejó.

Dr. Terrier: Sí, una cosa iba de mano de la otra, ¿no?

Dra. Taboada: Sí.

Dr. Terrier: Bien, eso es lo más importante. Lo de la reconstrucción también es interesante, pero puede ser más discutible, hasta dependía de la política de cada centro.

Yo recuerdo que más de un paciente, incluso la misma paciente, decía hagamos lo mínimo posible, y no alarguemos ni el tiempo quirúrgico ni la internación o hasta, en el caso nuestro no, pero en algunas instituciones, recuerdo que no se permitía ese tipo de cirugía.

Me parece que es lo más importante y resaltable del trabajo, sobre todo ese tercer tiempo, ese tercer periodo.

Muy bien, muchas gracias doctora.

Dra. Taboada: Muchas gracias

SESIÓN CIENTÍFICA

Heterogeneidad de HER2 por inmunohistoquímica e hibridación in situ y su rol predictivo en la respuesta patológica completa en cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante

María B. Ancao¹, Federico Waisberg², María T. Pombo³, Carlos M. Loza¹, Verónica Y. Fabiano¹, María V. Costanzo², Adrián A. Nervo², Mora Amat⁴, María A. Perazzolo¹, Luciana Sabatini¹, Federico A. Coló¹

RESUMEN

Introducción

La heterogeneidad en la expresión de HER2 en el cáncer de mama puede predecir la resistencia a las terapias dirigidas.

Objetivo

Nuestro objetivo principal fue determinar si la heterogeneidad representa un factor predictivo de enfermedad residual en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +++ que efectuaron tratamiento neoadyuvante, considerando otras variables confundidoras.

Materiales y método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, analítica y cerrada, que incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +++, que efectuaron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Alexander Fleming en el periodo comprendido entre 2019 y 2023.

1 Servicio de Mastología, Instituto Alexander Fleming.

2 Servicio de Oncología, Instituto Alexander Fleming.

3 Servicio de Inmunohistoquímica, Instituto Alexander Fleming.

4 Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Alexander Fleming.

Resultados

De un total de 107 pacientes con cáncer de mama HER2 +++ que realizaron quimioterapia neoadyuvante, 11,2% (12 pacientes) presentaron heterogeneidad para la expresión de HER2. Nueve pacientes que no alcanzaron pCR (23,70%) y 3 pacientes que la lograron (4,30%), presentaban heterogeneidad tumoral, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones

Nuestros hallazgos determinan que la presencia de heterogeneidad sería un factor predictivo de una respuesta menos favorable al tratamiento. Es importante el reconocimiento de la heterogeneidad de HER2 y su reporte tanto en la punción biopsia como en los clones resistentes de la pieza quirúrgica post neoadyuvancia y en los ganglios linfáticos.

Palabras Clave

Heterogeneidad intratumoral de HER2, Cáncer de mama, Respuesta patológica completa, Inmunohistoquímica, Quimioterapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Introduction

Heterogeneity in HER2 expression in breast cancer may predict resistance to targeted therapies.

Objective

Our main objective was to determine whether heterogeneity represents a predictive factor of residual disease in patients diagnosed with HER2+++ breast cancer who underwent neoadjuvant treatment, and whether it presents a predictive factor for the evaluation of complete response, considering other confounding variables.

Materials and method

A retrospective, analytical, closed-label cohort study was conducted, which included patients diagnosed with HER2+++ breast cancer, who underwent neoadjuvant treatment at the Alexander Fleming Institute between 2019 and 2023.

Results

Of a total of 107 patients with HER2+++ breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy, 12 patients, 11.2%, had heterogeneity for HER2 expression. Nine patients who did not achieve pCR (23.70%) and three patients who did (4.30%) exhibited tumor heterogeneity. This difference was statistically significant.

Conclusions

Our findings determine that the presence of heterogeneity would be a predictive factor of a less favorable response to treatment. It is important to recognize the heterogeneity of HER2 and report it, both in the biopsy, and in the resistant clones of the post-neoadjuvant surgical specimen and the lymph nodes.

Key words

Intratumoral HER2 Heterogeneity, Breast Cancer, Pathologic Complete Response, Immunohistochemistry, Neoadjuvant Chemotherapy

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama con sobreexpresión/amplificación del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) presenta una prevalencia de 15 a 20% de los carcinomas invasores de mama.^{1,2,3,4,5} Es comúnmente asociado con mayor grado histológico, mayor potencial metastásico, disminución de la supervivencia global, resistencia a la terapia endocrina y mala respuesta a algunas quimioterapias.^{6,7,8} Es fundamental que, en todos los casos de carcinoma invasor, ya sea temprano, recurrente o metastásico, se realice una determinación precisa de la expresión de HER2. Para ello se utilizan técnicas de inmunohistoquímica⁹ y de hibridación in situ fluorescente o cromogénica (FISH/CISH)^{10,11}, las cuales requieren de una adecuada fijación y procesamiento del tejido.^{1,2,3,12,13}

Es importante tener en cuenta que la presencia de heterogeneidad intratumoral es una característica común de todo tipo de cáncer, ya que surge a partir de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales pueden variar entre distintos clones en una población tumoral.¹⁴

Se ha demostrado que la heterogeneidad en la expresión de HER2 puede predecir la resistencia a las terapias dirigidas, lo que resalta su importancia en el diagnóstico, al momento de seleccionar el tratamiento.^{1,15,16} Es decir, la definición precisa histológica de la heterogeneidad en la expresión de HER2, resulta de gran impacto para optimizar la selección de terapias dirigidas anti HER y reducir los regímenes terapéuticos estandarizados.

La heterogeneidad intratumoral de HER2 (ITH) se define como subclones diferentes genéticamente intercalados o espacialmente separados, cuya arquitectura varía en el transcurso de la enfermedad. Las áreas dentro del mismo tumor pueden presentar diferentes niveles de expresión de proteínas o amplificación de genes.^{1,2,16}

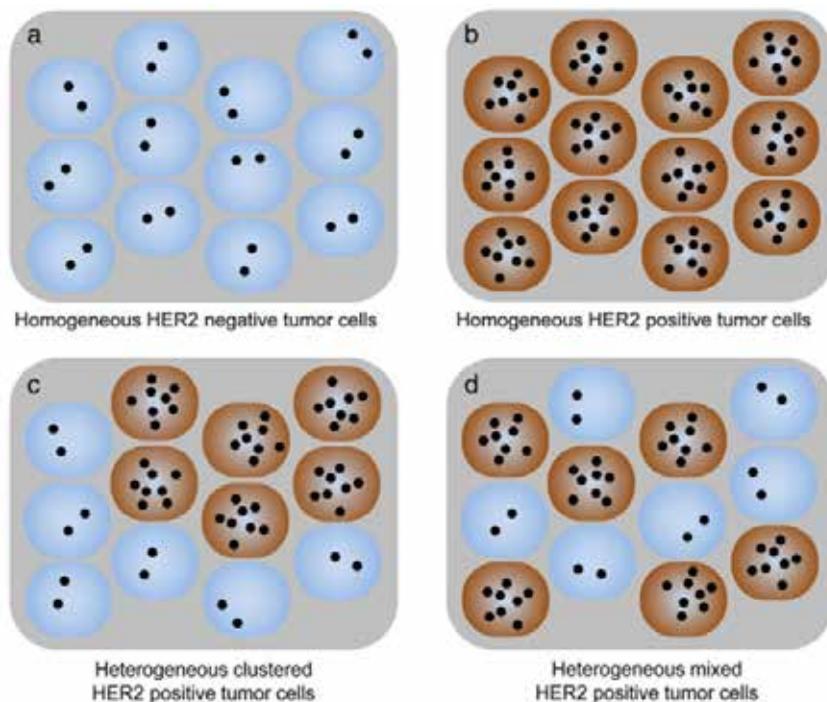
Se presentan tres patrones con respecto a la distribución geográfica de heterogeneidad, según la amplificación génica (Figura 1):^{1,2,12,17}

1) Tipo agrupado (regional), definido como dos áreas distintas con diferentes poblaciones de células tumorales amplificadas con el gen HER2.

2) Tipo mosaico (entremezclado), definido como una mezcla difusa de células con diferentes estados de amplificación del gen HER2.

3) Tipo disperso, definido como células tumorales amplificadas con HER2 aisladas en un tumor predominantemente no amplificado.^{2,12,17}

Figura 1. Patrón de expresión de HER2 y tipos de heterogeneidad intratumoral en cáncer de mama.



a) HER2 negativo en todas las células. b) HER2 positivo en todas las células. c) HER2 heterogéneo: clones HER2 positivos con patrón de células agrupadas d) HER2 heterogéneo clones HER2 positivos con patrón de células dispersas/mosaico 2 "The assessment of HER2 status in breast cancer: the past, the present, and the future"

Existen estudios recientes que utilizan GPA (HER2 gene-protein assay)^{2,3,15} como técnica de detección novedosa, que consiste en la combinación de inmunohistoquímica junto a ISH, para la evaluación de la expresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen en forma simultánea en un solo portaobjetos, lo que permite ver amplificación del gen y expresión proteica del HER2 en las mismas células tumorales. Con la ayuda de esta técnica, la ITH puede ser genética o no genética.^{1,2,3,15}

El tumor con ITH genética muestra la coexistencia de células tumorales HER2 positivas clásicas con amplificación del gen HER2 y sobreexpresión de la proteína HER2, y células tumorales HER2 negativas sin amplificación del gen HER2 o sobreexpresión de la proteína HER2. El tumor con ITH no genética, presenta células tumorales con amplificación del gen HER2 pero sin sobreexpresión de la proteína HER2, y células tumorales clásicas positivas para HER2.

OBJETIVO

Objetivo Primario

El objetivo de este estudio fue determinar si la heterogeneidad representa un factor predictivo de enfermedad residual en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +++ que efectuaron tratamiento neoadyuvante y si la heterogeneidad representa un factor predictivo para la evaluación de respuesta completa, considerando otras variables confundidoras como receptores hormonales positivos, tamaño tumoral y presencia de compromiso ganglionar al momento del diagnóstico.

Objetivo Secundario

Evaluar la incidencia de heterogeneidad en una cohorte institucional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 +++.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, analítica y cerrada, que incluyó 107 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +++ que efectuaron tratamiento neoadyuvante en el Instituto Alexander Fleming en el periodo comprendido entre 2019 y 2023. En la población seleccionada se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico e inmunohistoquímico realizado en nuestra institución,

con resultado HER2 +++, que recibieron tratamiento neoadyuvante con bloqueo anti-HER2, ya sea como parte del abordaje inicial del tumor primario o en el contexto de una recidiva locorregional. En este trabajo no fueron incluidas aquellas pacientes con inmunohistoquímica HER2 ++ y amplificación de ISH, dada su escasa representación. También fueron excluidas pacientes con diagnóstico de embarazo durante el tratamiento neoadyuvante, diagnóstico de enfermedad avanzada y aquellas que recibieron primero tratamiento quirúrgico.

Las siguientes consideraciones fueron efectuadas para el análisis de la estadificación de pacientes:

Se definió heterogeneidad en conformidad a las guías ASCO/CAP 2013 y 2018.^{13,18} Se llamó heterogénea a toda muestra que tuviera presencia de una segunda población de células, de las cuales el 10% o más eran células tumorales con un número de copias de HER2 distinta y/o una relación HER2/CEP17 diferente. Se debe realizar e informar un recuento por separado de al menos 20 células que no se superpongan dentro de esta población. La directriz de 2018 reconoció que se pueden encontrar patrones inusuales de expresión de inmunohistoquímica (IHQ) de HER2, incluida una tinción intensa y completa en menos del 10% de las células tumorales.

En conformidad con dichas guías, el tiempo de isquemia fría fue inferior a una hora y la duración de la fijación del tejido en formalina tamponada neutra al 10%, de 6 a 72 horas.^{2,13}

Todas las muestras, tanto de mama como de la axila, fueron revisadas retrospectivamente por profesionales de patología de nuestra institución para la confirmación de heterogeneidad.

Para el análisis de las variables, se tomaron en cuenta determinados parámetros.

Se evaluó la presencia de ganglios axilares positivos mediante la revisión de la historia clínica de las pacientes. Aquellas que presentaban adenopatías en la ecografía de partes blandas axilar fueron sometidas a una punción bajo guía ecográfica con aguja gruesa o a una punción aspiración con aguja fina.

El tamaño tumoral se determinó mediante ecografía, siendo esta modalidad más utilizada que la resonancia magnética.

Las pacientes de este estudio cumplían los requisitos para recibir quimioterapia neoadyuvante. En su gran parte realizaron tratamiento neoadyuvante con Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab - Pertuzumab.

Para evaluar la respuesta patológica completa, se empleó la clasificación de carga tumoral residual (RCB).¹⁹

Se utilizó estadística descriptiva utilizando medias, medianas, rangos intercuartilo, proporciones e intervalos de confianza, según corresponda. Asimismo, se describieron las variables registradas en el estudio, comparando su prevalencia en la población con heterogeneidad respecto al resto de la muestra incluida utilizando tests estadísticos de t y chi cuadrado, para variables continuas y categóricas, respectivamente.

Se efectuó una evaluación de regresión logística para estudiar si otras variables habitualmente relacionadas con la predicción de enfermedad residual actuaban en forma independiente a la presencia de heterogeneidad. Entre las mismas incluimos: status ganglionar, categorización del tamaño tumoral por TNM, expresión de receptores estrogénicos y presencia o ausencia de heterogeneidad.

Se consideró una prevalencia de heterogeneidad de HER2 +++ de 15% considerando los estudios efectuados en CISH. Se asumió que los pacientes que tuvieron heterogeneidad tendrían una pCR del 10%, mientras que los que no tienen heterogeneidad, una pCR del 50%. En base a estas premisas, el tamaño muestral mínimo fue 68.

El análisis estadístico fue efectuado con el software R versión 14.0.0.¹²⁰

RESULTADOS

De la base de datos del centro mamario del Instituto Alexander Fleming en el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2023, se seleccionaron 107 pacientes con cáncer de mama HER2 +++ que realizaron quimioterapia neoadyuvante y luego fueron sometidas a cirugía.

Dentro de este grupo de 107 pacientes solo 12 (11,2%) presentaron heterogeneidad para la expresión de HER2.

Se resumen las principales características de la población incluida en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas según el status de heterogeneidad HER2.

	Sin heterogeneidad (N=95)	Con heterogeneidad (N=12)	p
N (%)	95 (88,78)	12 (11,22)	
Edad	49 (RIC 43-57)	50 (RIC 41-55,5)	0,54
RH positivos (%)	49 (51,6)	9 (75)	0,22
RH negativos (%)	46 (48,4)	3 (25)	
Estadio tumoral (%)			0,49
T1	42 (44,7)	4 (33,3)	
T2	45 (47,9)	6 (50)	
T3	7 (7,4)	2 (16,7)	
Axila clínicamente positiva	45 (47,4)	7 (48,3)	0,62
Tamaño tumoral cm (mediana)	2,3 (RIC 1,8-3,2)	3 (RIC 2,25-5,4)	0,36
Receptores hormonales %			
RE (%) Biopsia (mediana)	5 (RIC 0-90)	90 (RIC 0-98)	0,015
RP (%) Biopsia (mediana)	0 (RIC 0-50)	55 (RIC 2,5-75)	0,033
Tumorectomía (%)	47 (49,5)	3 (25)	0,19
Biopsia Ganglio Centinela (%)	77 (81,1)	9 (75)	<0,001
Axila positiva post neoadyuvancia ypN + (%)	9 (9,44)	7 (58,3)	<0,001
Respuesta patológica completa pCR (%)	66 (69,5)	3 (25)	0,007

*RIC: Razón Intercuántilica

Tabla 2. Características clínicas y biológicas según respuesta del tratamiento.

	Sin respuesta completa (N=95)	Con respuesta completa (N=12)	p
N (%)	38 (35,51)	69 (64-49)	
Edad	47 (RIC 42,5-56,5)	50 (RIC 46-56)	0,95
RH positivos (%)	30 (78,90)	28 (40,60)	<0,001
RH negativos (%)	8 (21,1)	41 (59,4)	
Estadio tumoral (%)			0,49
T1	22 (44,70)	24 (35,30)	
T2	15 (47,90)	36 (52,90)	
T3	1 (7,40)	8 (11,80)	
Axila clínicamente positiva	19 (50)	33 (47,80)	0,98
Tamaño tumoral cm (mediana)	2 (RIC 1,7-3)	2,5 (RIC 2-3,6)	0,012
Receptores hormonales %			
RE (%) Biopsia (mediana)	80 (RIC 25-98)	0 (RIC 0-80)	<0,001
RP (%) Biopsia (mediana)	50 (RIC 0-80)	0 (RIC 0-30)	<0,001
Tumorectomía (%)	17 (44,70)	33 (47,80)	0,91
Biopsia Ganglio Centinela (%)	29 (76,30)	57 (83)	0,15
Axila positiva post neoadyuvancia ypN + (%)	16 (42,10)		
Respuesta patológica completa pCR (%)	9 (23,70)	3 (4,30)	0,007

*RIC: Razón Intercuántilica

Edad

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad tanto en pacientes con pCR como en el diagnóstico de heterogeneidad tumoral.

Receptores hormonales

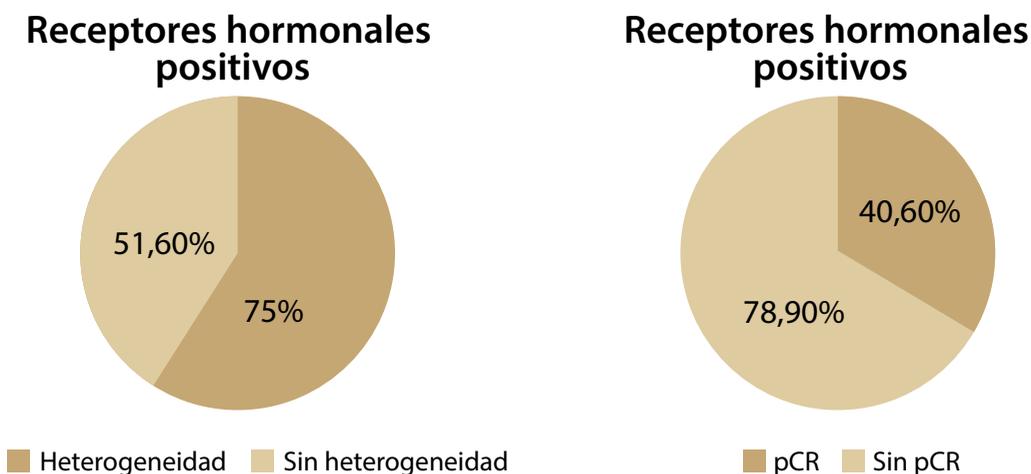
La expresión de receptores hormonales (RH) positivos fue mayor en la población con heterogeneidad: 51,6% en pacientes sin heterogeneidad y 75% en pacientes con heterogeneidad (Gráfico 1).

Aquellas con heterogeneidad en la muestra mostraron una mediana de expresión de RH en la biopsia de 90% (RIC 0-98), mientras que las pacientes sin heterogeneidad, presentaron una mediana de expresión de RH de 5% (RIC 0-90) ($p=0,015$). Lo mismo sucedió con los receptores progestínicos (RP) en biopsia, con una mediana de 55% para heterogeneidad (RIC 2,5-75) y 0% (RIC 0-50) sin heterogeneidad ($p = 0,033$).

El porcentaje de pacientes con RH positivos fue significativamente mayor en el grupo sin respuesta patológica completa (pCR) con un 78,90%, en comparación con el grupo con pCR, donde el porcentaje fue del 40,60%. Este hallazgo fue estadísticamente significativo, con un valor de $p < 0,001$ (Gráfico 1).

Para el grupo sin pCR, la mediana de expresión de RE en biopsia fue 80% (RIC 25-98). En comparación al grupo con pCR, la mediana de expresión de RE fue de 0% (RIC 0-80). Lo mismo ocurrió con los RP en biopsia, el grupo sin pCR presentó una mediana de expresión de 50% (RIC 0-80) y con pCR 0% (RIC 0-30), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Gráfico 1. Asociación entre receptores hormonales positivos, heterogeneidad tumoral y pCR.



Tamaño tumoral

En ambos grupos de pacientes, predominaron los tumores de tamaño T2 (entre > 2 y hasta 5 cm) según TNM.

En pacientes que no presentaban heterogeneidad en HER2, se observaron tumores de tamaño igual o menor a 2 cm (T1) en 42 pacientes (44,7%), entre > 2 y hasta 5 cm (T2) en 45 pacientes (47,9%) y tumores mayores a 5 cm (T3), en 7 pacientes (7,4%).

En pacientes con heterogeneidad en HER2, se encontraron tumores de tamaño igual o menor a 2 cm (T1) en 4 pacientes (33,30%), entre 2 y hasta 5 cm (T2) se observaron en 6 pacientes (50%) y tumores mayores a 5 cm, en 2 pacientes (16,7%).

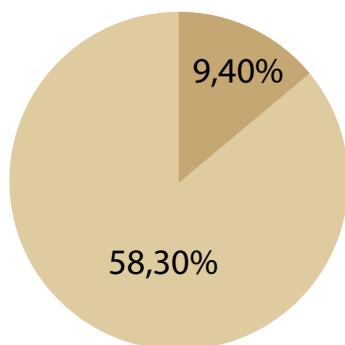
De las pacientes que alcanzaron pCR, 24 pacientes (35,30%) tenían tumores T1, 36 pacientes (52,90%), tumores T2 y 8 pacientes (11,80%), tumores T3. De aquellas sin pCR, 22 pacientes (44,70%), 15 pacientes (47,90%) y 1 paciente (7,40%) tenían tumores T1, T2 y T3, respectivamente.

En cuanto al tamaño (centímetros) las pacientes con heterogeneidad presentaban una mediana de 3 (RIC 2,25-5,4), mientras que las pacientes sin heterogeneidad una mediana de 2,3 (RIC 1,8-3,2), con un valor de $p=0,36$.

La mediana de tamaño tumoral fue de 2 cm (RIC 1,7-3) para pacientes sin pCR y de 2,5 cm (RIC 2-3,6) para las que alcanzaron pCR ($p = 0,012$).

Gráfico 2. Asociación entre metástasis axilar en anatomía patológica y heterogeneidad HER2.

Metástasis axilar en anatomía patológica



■ Sin heterogeneidad ■ Con heterogeneidad

Status ganglionar

De las pacientes sin heterogeneidad en la expresión de HER2, 45 pacientes (47,4%) presentaron ganglios axilares positivos confirmados mediante ecografía de partes blandas axilar y biopsia, mientras que, de las pacientes con heterogeneidad, 7 pacientes (48,30%) presentaron ganglios axilares positivos.

Diecinueve pacientes (50%) que no alcanzaron pCR y 33 pacientes (47,80%) de las que si lograron pCR, tenían axila clínicamente positiva.

Dentro del grupo de pacientes sin heterogeneidad, se encontró que 9 pacientes (9,44%) presentaban metástasis axilares en la anatomía patológica (Gráfico 2). En comparación, en las pacientes con heterogeneidad, se observó metástasis axilares en 7 pacientes, lo que representa el 58,30% de este subgrupo. Este hallazgo fue estadísticamente significativo, con un valor de $p < 0,001$.

Cirugías realizadas

Se realizó tumorectomía en un total de 47 pacientes que no presentaban heterogeneidad en HER2, lo que representó el 49,5% de la muestra. Por otro lado, en el grupo de pacientes con heterogeneidad en HER2, se realizó tumorectomía en 3 pacientes, lo que constituye el 25% de este subgrupo.

Las pacientes que fueron sometidas a mastectomía sin heterogeneidad fueron 49 pacientes (51,60%), siendo 9 pacientes (75%) las que realizaron mastectomía dentro de las pacientes con ITH HER2.

En cuanto a la cirugía axilar, se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela en un total de 77 pacientes, lo que equivale al 81,10% de las pacientes sin heterogeneidad. A diferencia de las pacientes con heterogeneidad, la biopsia del ganglio centinela se realizó en 9 pacientes (75%) ($p < 0,001$). Las pacientes sometidas a linfadenectomía fueron 21 pacientes, representando un 18,95% de las pacientes sin heterogeneidad, y 3 pacientes con heterogeneidad HER2.

Se realizó tumorectomía en el 47,80% de las pacientes que obtuvieron pCR y en el 44,70% de las que no la alcanzaron.

Se practicó biopsia de ganglio centinela en 57 pacientes (83%) de las pacientes que presentaron pCR, mientras que se realizó dicha técnica quirúrgica en 29 pacientes (76,30%) de las que no mostraron pCR.

Cambios en la expresión HER2 en la cirugía

En nuestro estudio, se observaron cambios en la expresión de HER2 en la cirugía. Una paciente experimentó un cambio, pasando a un HER2 low (Score 1+). Este cambio se correlacionó con quimio resistencia (RCB III) y con heterogeneidad en la biopsia. Otros cinco casos presentaron resultados equívocos de HER2 (Score 2+) en la cirugía. De estos, solo uno mostró heterogeneidad intratumoral en la biopsia, mientras que en los otros cuatro no fue posible determinar la presencia de heterogeneidad, ya que tres de estos casos tenían biopsias de otras instituciones.

En otro caso, una paciente cuya biopsia fue revisada en el servicio de inmunohistoquímica del Instituto y no mostraba heterogeneidad, resultó con HER2 negativo (Score 0) en la cirugía.

Heterogeneidad HER2 en pacientes con y sin respuesta patológica completa (pCR)

Se observó que 9 de las 12 pacientes con heterogeneidad HER2 (75%) no alcanzaron respuesta patológica completa (pCR), mientras que únicamente 3 pacientes (25%) lograron pCR.

Al analizar la distribución de la heterogeneidad según la respuesta al tratamiento (Gráfico 3), se encontró que entre las pacientes sin pCR (n = 38), 9 presentaban heterogeneidad (23,7%), mientras que entre las pacientes con pCR (n = 69), solo 3 presentaban heterogeneidad (4,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,007). Estos hallazgos sugieren una posible asociación entre la presencia de heterogeneidad HER2 y una menor probabilidad de respuesta completa al tratamiento neoadyuvante.

Gráfico 3. Asociación entre pCR y heterogeneidad HER2.

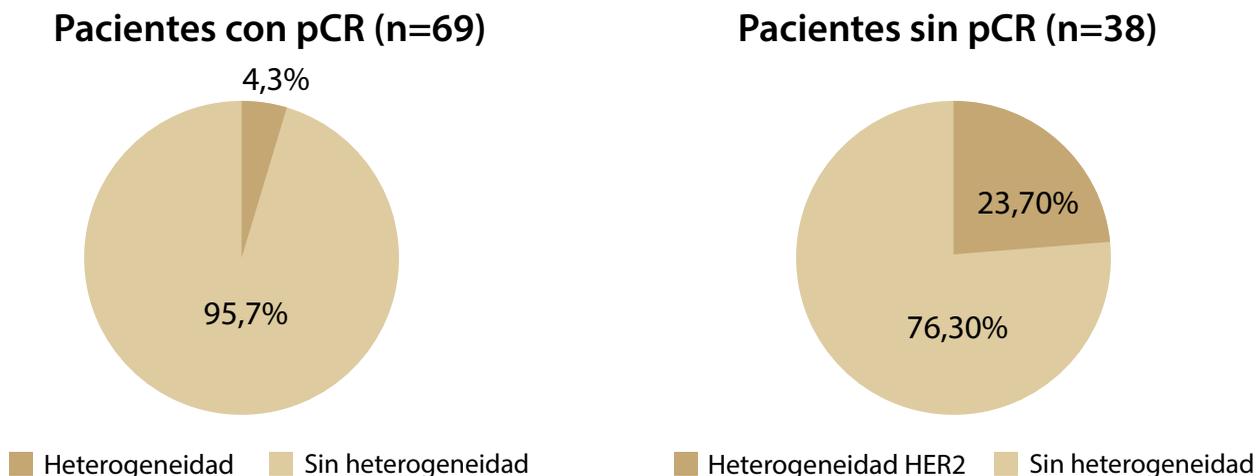


Tabla 3. Análisis univariado y multivariado.

	OR p univariado	OR p multivariado
Heterogeneidad intratumoral HER2 (HIT)	0.5 (IC 95 0.03-0.53) p=0.006	0.17 (IC 95 0.03-0.66) p=0.01
Receptores hormonales positivos	0.18 (IC 95 0.07-0.44) p=0.0002	0.19 (IC 95 0.07-0.48) p=0.00062

Se realizó un análisis univariado y multivariado para evaluar el posible efecto confundidor de la variable receptores hormonales positivos sobre la asociación entre heterogeneidad HER2 y la respuesta patológica completa (pCR) (Tabla 3). Tal como se observa en la Tabla 1, la mayoría de las pacientes con heterogeneidad presentaban receptores hormonales positivos, lo que podría influir en la relación observada.

Se observa que, para cada una de las variables, existe una asociación con una menor probabilidad de alcanzar pCR, donde ser heterogéneo

y tener receptores hormonales positivos condiciona a tener relativamente un 80% menos de pCR. En el análisis multivariado advertimos que esta asociación es independiente, con valores de p significativos, lo que indica que ninguna de las dos variables depende de la otra para predecir la ausencia de respuesta completa.

DISCUSIÓN

La heterogeneidad intratumoral en HER2 se observa en aproximadamente 10-40% de los cánceres de mama.^{1,12} Se ha demostrado que los tumores con heterogeneidad de HER2 se asocian con mayor tamaño, mayor grado y positividad de los ganglios linfáticos regionales, datos vinculados con mal pronóstico.^{1,16} Más aún, se relaciona con una sobrevida libre de enfermedad más corta, una menor sobrevida global y una menor respuesta a las terapias dirigidas anti-HER2.^{1,6,16}

Son pocos los datos publicados y los estudios que evalúan la respuesta al tratamiento en pacientes con heterogeneidad HER2, con terapia neoadyuvante y cirugía posterior.

Yan Jun Hou y col.¹⁵ realizaron un estudio que incluyó a 64 pacientes, de las cuales 19 (30%) presentaban heterogeneidad intratumoral en HER2. Los autores utilizaron la técnica combinada de GPA para la detección de heterogeneidad y determinaron que la heterogeneidad de HER2 representa un factor independiente para una respuesta incompleta en las pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante. En este estudio, se encontró que el grupo sin pCR tenía una proporción significativamente mayor de casos con heterogeneidad HER2 (56%, 14 de 25) en comparación con el grupo con pCR (13%, 5 de 39). Entre los casos sin ITH hubo pCR en el 76% de los pacientes, en comparación a tan sólo el 26% de los casos con ITH detectable. A diferencia de nuestro estudio, realizaron quimioterapia neoadyuvante 57 pacientes con 4 ciclos con Doxorubicina - Ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel, docetaxel y trastuzumab, y 7 pacientes recibieron 4 ciclos con AC seguido de pertuzumab, trastuzumab, docetaxel.

Cabe destacar que nuestro estudio incluyó pacientes con puntuación HER2 +++, la mayoría de las cuales habían recibido quimioterapia neoadyuvante con seis ciclos de Docetaxel, Carboplatino y terapia anti-HER2 con Pertuzumab y Trastuzumab, que es el tratamiento estándar más habitual en nuestro medio para este tipo de cáncer de mama.

Otro estudio a tener en cuenta, que evaluó la asociación entre heterogeneidad HER2 y respuesta patológica completa (pCR) es el trabajo de Otto Metzger Filho y col.²¹, en el cual la heterogeneidad fue analizada mediante FISH en biopsias obtenidas de dos áreas distintas del tumor. Las pacientes incluidas presentaban cáncer de mama estadio II-III y recibieron tratamiento neoadyuvante con seis ciclos de TDM-1 junto a pertuzumab. En este estudio, la heterogeneidad HER2 se detectó en el 10% de los casos (16 de 157 pacientes evaluables). La tasa de pCR fue del 55% en pacientes sin heterogeneidad, mientras que fue del 0% en pacientes con heterogeneidad HER2, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Por otro lado, hay estudios que indican que la expresión de HER2 en el cáncer de mama puede verse influenciada por la quimioterapia neoadyuvante y/o terapia anti HER2, que puede generar cambios en el estado HER2 postratamiento. Si bien la expresión de HER2 generalmente es estable en el transcurso de la enfermedad, a diferencia de los receptores hormonales, se han reportado casos modificados cuyos hallazgos se asociaron a una pobre sobrevida libre de recurrencia, por lo que consideramos esencial reevaluar el estado de HER2 en el tumor residual tras la cirugía.^{6,22}

Un cambio en el estado de HER2 puede reflejar ITH. El trastuzumab puede eliminar clones tumorales con sobreexpresión de HER2, dejando solo células con menor expresión, lo que sugiere un mecanismo de resistencia.^{6,15,16,22,23}

La discordancia de la expresión de HER2 entre el tumor primario y el residual se asoció a mal pronóstico o falta de pCR.^{1,24,23}

Estos resultados apuntan a la necesidad de terapias combinadas y enfoques personalizados para tratar el cáncer de mama, con un enfoque particular en la heterogeneidad tumoral.

En el estudio DESTINY-Breast 04,²⁵ los pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 low tratados con T-DXd (Trastuzumab-Deruxtecan) mostraron una sobrevida libre de progresión y una sobrevida global significativamente más prolongadas que con la quimioterapia elegida por el médico. El conjugado fármaco-anticuerpo anti-HER trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) que actúa eficazmente contra las células que expresan HER2, después de que las catepsinas lisosomales escinden el conector en las células positivas para HER2, el fármaco liberado es permeable a la membrana celular y puede afectar a las células cercanas mediante un efecto bystander, independientemente del estado de expresión de HER2.^{26,27}

La actividad antitumoral de T-DXd en tumores heterogéneos o con baja expresión de HER2, puede estar relacionada con el efecto sobre las células cercanas o con una alta proporción fármaco-anticuerpo.^{26,27,28}

Por estas razones, la indicación de este anticuerpo conjugado resulta atractiva en tumores con heterogeneidad tumoral, tanto las células con alta y baja expresión pueden ser alcanzadas por esta droga. Asimismo, dado el efecto “bystander”, aquellas células sin expresión de HER2 también podrían recibir tratamiento citotóxico, mediante la carga incorporada al anticuerpo.

HER2DX^{29,30,31} es una plataforma genómica validada en 2022, basada en la expresión de 27 genes y características clínicas, capaz de proporcionar 2 puntuaciones para predecir el pronóstico a largo plazo, como la probabilidad de pCR en cáncer de mama temprano HER2+++ con un régimen neoadyuvante reducido y sin quimioterapia. El ensayo integra información clínica como tamaño tumoral y status ganglionar, e información biológica como respuesta inmune, diferenciación luminal, la proliferación de células tumorales y la expresión del amplicón cromosómico HER2 17q¹²⁻²¹, incluido en el gen ERBB2.^{29,30,31} En esta plataforma la heterogeneidad no está incorporada. Pensamos que nuestros hallazgos, deberían apoyar el poder incorporar la heterogeneidad como factor predictivo para determinar pCR.

Hay que reconocer que nuestro estudio presentó ciertos sesgos, como, por ejemplo, de las 12 pacientes con heterogeneidad en HER2, tres tenían biopsias que provenían de otras instituciones, las cuales no informaron sobre la heterogeneidad en las muestras. Esto dificulta el saber si ya presentaban heterogeneidad antes del tratamiento.

Resulta imprescindible para un correcto diagnóstico de ITH, que el grupo multidisciplinario de trabajo a cargo del centro mamario, considere variables como el tiempo de isquemia fría del tejido al momento de la cirugía, las condiciones preanalíticas, analíticas y posanalíticas, poniendo énfasis en el diagnóstico que incluye conocer la entidad y utilizar las diferentes técnicas de expresión proteica y de amplificación génica disponibles, que incluirán GPA, para reconocer los casos dudosos y de mayor dificultad diagnóstica.

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos podrían indicar, como se describe en la bibliografía, que la presencia de heterogeneidad sería un factor predictivo de una respuesta menos favorable al tratamiento, lo que se refleja en la baja incidencia de pCR en este grupo de pacientes.

La importancia del reconocimiento de la heterogeneidad de HER2, entidad poco conocida y subdiagnosticada, su reporte tanto en la punción biopsia, como en los clones resistentes de la pieza quirúrgica post neoadyuvancia y en el ganglio linfático, así como el agregado de los restantes biomarcadores clásicos y la utilización de plataformas genómicas en las pacientes en estadios tempranos con cáncer de mama, nos permitirán entender mejor el comportamiento biológico de la enfermedad en cada paciente, ajustar su tratamiento (medicina de precisión) y mejorar su expectativa de vida.

REFERENCIAS

1. Hou Y, Nitta H, Li Z, et al. HER2 intratumoral heterogeneity in breast cancer, an evolving concept. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2664. ◀◀◀◀◀
2. Nitta H, Kelly BD, Allred C, Jewell S, Banks P, Dennis E. The assessment of HER2 status in breast cancer: the past, the present, and the future. *Pathol Int*. 2016;66(6):313–24. ◀◀◀◀
3. Hou Y, Nitta H, Li Z, et al. HER2 gene protein assay is useful to determine HER2 status and evaluate HER2 heterogeneity in HER2 equivocal breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2017;147(1):211. ◀◀
4. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, Abrams JS, Ballard-Barbash R. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest* 2010;28(9):963–968. ◀
5. Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV, Piacentini F, Conte P. Anti-HER2 neoadjuvant and adjuvant therapies in HER2 positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(Suppl 3):62–66 ◀
6. Hamilton E, Shastry M, Shiller SM, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102286. ◀◀◀
7. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, et al. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000;182(2):150–62. ◀
8. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell JA, Rampaul RS, Blamey RW. Expression and co-expression of the members of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* 2004;91(8):1532–42. ◀
9. Bornstein-Quevedo L, de Anda-González J, Lara-Torres CO, et al. Navigating HER2-low testing in invasive breast cancer: update recommendations for pathologists. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(4):681 ◀
10. Hoang MP, Sahin AA, Ordóñez NG, Sneige N. HER-2/neu gene amplification compared with HER-2/neu protein overexpression and interobserver reproducibility in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6):852–859. ◀
11. Van de Vijver M, Bilous M, Hanna W, et al. Chromogenic in situ hybridisation for the assessment of HER2 status in breast cancer: an international validation ring study. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):68. ◀
12. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol*. 2014;27(1):4–18. ◀◀◀◀
13. Wolff AC, Hammond M, 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. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(11):1364–1382. ◀◀◀
14. Song Y, Wang Y, Tong C, et al. A unified model of the hierarchical and stochastic theories of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(8):973–989 ◀◀
15. Hou Y, Nitta H, Wei L, et al. HER2 intratumoral heterogeneity is independently associated with incomplete response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):447–457 ◀◀◀◀◀
16. Rye IH, Trinh A, Sætersdal AB, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment - resistant HER2+ breast tumors. *Mol Oncol* 2018;12(11):1838–55. ◀◀◀◀◀
17. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:123–135 ◀◀
18. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013 ◀◀
19. Residual cancer burden calculator. (s/f). MD Anderson Cancer Center. ◀◀
20. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. (s/f). ◀◀
21. Metzger Filho O, Viale G, Stein S, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab. *J Clin Oncol* 2023;41(3):500–11. ◀◀
22. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7381–7388 ◀

23. Caswell-Jin JL, McNamara K, Reiter JG, et al. Clonal replacement and heterogeneity in breast tumors treated with neoadjuvant HER2-targeted therapy. *Nat Commun* 2019;10:657. ◀
24. Hou Y, Shen R, Chaudhary S, et al. Correlation of expression of breast biomarkers in primary and metastatic breast carcinomas: A single-institution experience. *Acta Cytol* 2016;60(5):481–489 ◀
25. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. ◀
26. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody–drug conjugate, Ku [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019;67(3):173–185. ◀ ◀
27. Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020;38(17):188 ◀ ◀
28. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody–drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci* 2016;107(7):1039–1046. ◀
29. Guarneri V, Brasó-Maristany F, Dieci MV, et al. HER2DX genomic test in HER2-positive/hormone receptor-positive breast cancer treated with neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab: a correlative analysis from the PerELISA trial. *EBioMedicine* 2022; 85:104320. ◀
30. Tolaney SM, Tung N, Wolff AC, et al. HER2DX genomic test in early-stage HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2023;9(1):42. ◀
31. Marín-Aguilera M, Jares P, Sanfeliu E, et al. Analytical validation of HER2DX genomic test for early-stage HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2023;9(1):36. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Abrimos la discusión de este trabajo. Creo que es muy interesante porque es muy técnico, desde el punto de vista patológico, obviamente. Todo esto se basa en lo que nos diga el patólogo, pero a los mastólogos nos interesa estar al tanto de todo este tema e incluso en algunas cosas nos está formando el trabajo porque, de la heterogeneidad intratumoral se habla hace mucho tiempo, pero es como que lo tenemos ahí y nada más.

Creo que hoy en día la mayoría de nosotros no evaluamos la heterogeneidad, salvo alguna mención del patólogo, pero no como cosa estipulada en los informes.

¿Ustedes ya están haciendo eso como de rutina?

Dra. Ancao: Sí, lo hacemos en todos los HER-2 tres cruces desde el 2020.

Dr. Terrier: Me llamó la atención, debe tener una cuestión metodológica que por ahí no la pusiste, pero ¿por qué no incluyeron, porque en la práctica el FISH o los ISH positivos se consideran positivos y ustedes incluyeron los tres cruces de la inmuno pero no incluyeron los dos cruces con FISH positivo.

Dra. Ancao: Sí, en realidad CID, existe también la heterogeneidad en los ISH positivos, pero no era representativo, eran muy poquitos tumores entonces decidimos solamente incorporar a los tres cruces.

Dr. Terrier: Por una cuestión específica.

Dra. Ancao: No, solamente por eso.

Dr. Terrier: Digamos que en la práctica son positivos y se tratan como positivos.

Con esta evaluación previa a la neoadyuvancia, consideran que hoy se puede tomar alguna conducta diferente. Sería un factor de mayor predicción en un pCR, eso ya es claro, pero fuera de eso ¿alguna conducta distinta?

Dra. Ancao: No, hasta no tener otros resultados, otros estudios, todavía no, no hay otra considera-

ción, pero sí, el poder saber que es heterogéneo para ver cómo puede llegar a responder.

Dr. Terrier: Pero no cambia, vos lo dijiste, el clásico, el PSHP es el esquema, incluso hablaste de drogas más nuevas, pero todavía no hay una implicancia terapéutica de esto.

Dra. Ancao: No.

Dra. Azar: Sí, justamente iba en relación con la pregunta que hacía el Dr. Terrier, que vi que habías excluido los FISH positivos, los dos cruces y FISH positivos, porque hay trabajos que demuestran que por inmunohistoquímica, tres cruces responden mucho mejor que el dos cruces con FISH o SISH amplificados, aunque los excluyeron, ¿han podido ver esa relación de menor respuesta en los amplificados por FISH?

Dra. Ancao: No lo vimos en este caso.

Dr. Terrier: Sería como que en la práctica, los FISH positivos hay que considerarlos más como un heterogéneo que como un homogéneo positivo, una deducción mía nada más.

Creo que es un tema que da para mucho más, no el trabajo, que está muy bien, te felicito, sino mucho más en el desarrollo de los próximos tiempos. El HER-low y el HER-ultralow. Casi que no salió la actualización del low que se viene el ultralow, ni que hablar del trastuzumab deruxtecán y de todos los avances que van a venir en este grupo.

Bueno, muy bien, muchas gracias Dra. Ancao.

Dra. Ancao: Gracias.

Complicaciones asociadas al uso de expansor tisular mamario en reconstrucción mamaria.

*Candela de la Sierra¹,
Santiago V. Acevedo¹,
Juan Isetta¹, Lucas Cogorno¹,
Gabriela B. Candás¹, Agustina
González Zimmermann¹,
María A. Bemí¹, María D.
Ocampo¹, Rosario Biasutto¹,
Juan L. Uriburu¹.*

RESUMEN

Introducción

La prevalencia de mastectomías se encuentra en aumento, esto puede deberse al incremento de mastectomías de reducción de riesgo, y al abordaje cosmético en cirugías mamarias con nuevas técnicas quirúrgicas que conservan la piel y el complejo areola-pezones (CAP). La reconstrucción inmediata brinda importantes beneficios en el ámbito psicosocial, estableciéndose como parte integral del tratamiento, impactando directamente sobre la calidad de vida.

Objetivo

Evaluar la incidencia de complicaciones y sus características en pacientes mastectomizadas, reconstruidas en primer tiempo con expansor tisular mamario en la unidad de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires.

¹ Servicio de Mastología, Hospital Británico de la Ciudad de Buenos Aires

Materiales y método

Se realizó una cohorte comparativa, retrospectiva que incluyó 330 pacientes mastectomizadas y reconstruidas con expansor tisular entre enero del 2018 y junio del 2023.

Resultados

La tasa total de complicaciones obtenida fue del 9,09% (30 casos). Las complicaciones más comunes fueron infección del sitio quirúrgico, seroma crónico y extrusión del expansor. La historia de radioterapia y el tabaquismo se encontraron como factores de riesgo significativos.

Conclusiones

Es fundamental seleccionar cuidadosamente a las pacientes para los procedimientos reconstructivos mamarios y brindarles asesoramiento preoperatorio para reducir factores modificables que aumentan el riesgo. La toma compartida de decisiones es crucial en este proceso.

Palabras Clave

Reconstrucción mamaria, complicaciones, expansor, mastectomía.

ABSTRACT

Introduction

The prevalence of mastectomies is on the rise, which may be due to the increase in risk-reducing mastectomies and the cosmetic approach in breast surgeries with new surgical techniques that preserve the skin and nipple-areola complex (NAC). Immediate reconstruction provides significant psychosocial benefits, establishing itself as an integral part of treatment, directly impacting quality of life.

Objective

To evaluate the incidence of complications and their characteristics in mastectomized patients who underwent immediate breast reconstruction with tissue expander at the Breast Unit of Hospital Británico de Buenos Aires.

Materials and method

A comparative, retrospective cohort study was conducted including 318 mastectomized patients reconstructed with a tissue expander between January 2018 and June 2023.

Results

The total complication rate obtained was 9.09% (30 cases). The most common complications were surgical site infection, chronic seroma, and expander extrusion. History of radiation therapy and smoking were found to be significant risk factors.

Conclusions

It is essential to carefully select patients for breast reconstruction procedures and provide them with preoperative counseling to reduce modifiable risk factors. Shared decision-making is crucial in this process.

Key words

Breast reconstruction, complications, tissue expander, mastectomy.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las mastectomías se encuentra en aumento, a diferencia de la cirugía conservadora. Esto puede deberse al incremento de las mastectomías de reducción de riesgo y al abordaje cosmético en las cirugías mamarias, con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas como la mastectomía con conservación de piel y del complejo areola-pezón (CAP).^{1,2}

Como sabemos, la reconstrucción mamaria inmediata brinda a las pacientes que realizaron una mastectomía importantes beneficios en el ámbito psicosocial, por lo que se estableció como una parte integral en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama, impactando directamente sobre la calidad de vida.^{3,4}

La reconstrucción en dos tiempos con un expansor tisular es la técnica más utilizada y es de elección en pacientes que tendrán un cambio significativo del volumen mamario, asimetría marcada, mamas muy pequeñas, o si la vascularización del colgajo cutáneo es insuficiente para poder colocar un implante directamente.^{5,6}

Por los motivos mencionados, la reconstrucción en dos tiempos continúa siendo una técnica comúnmente realizada y elegida en muchas pacientes mastectomizadas. Se han informado tasas de complicaciones que varían entre el 5% al 46%, siendo la necrosis de la piel y la infección, las complicaciones más frecuentes.³

La necesidad de una re intervención quirúrgica para el manejo y resolución de las complicaciones presentadas no han sido bien caracterizadas hasta la fecha. Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de las complicaciones pueden incluir desde el desbridamiento del tejido necrótico, lavado del bolsillo generado ante la sospecha de infección, recambio del expansor, extracción del expansor o hasta intentar un salvamento con un colgajo local.³

Estos datos son importantes para el asesoramiento preoperatorio de las pacientes que optan por la reconstrucción mamaria basada en implantes, quienes participarán en el proceso de decisión compartida para identificar el mejor enfoque de reconstrucción, teniendo en cuenta los factores oncológicos.⁷

OBJETIVO

Evaluar la incidencia de complicaciones y los factores de riesgo de las mismas en pacientes mastectomizadas, reconstruidas en primer tiempo con expansor mamario en el Hospital Británico de la Ciudad de Buenos Aires en el periodo comprendido entre enero del 2018 y junio del 2023.

MATERIALES Y MÉTODO

Cohorte comparativa, retrospectiva realizada en el Hospital Británico de la Ciudad de Buenos Aires. Se incluyeron 331 pacientes que fueron mastectomizadas y reconstruidas en un primer tiempo con la colocación de un expansor tisular, entre enero del 2018 y junio del 2023.

Se efectuó la revisión de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas de la Unidad de mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, siendo avalado previamente por el Comité de Ética y el Comité de Revisión Institucional.

Las variables analizadas fueron: edad, comorbilidades preexistentes (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad vascular periférica, colagenopatías), índice de masa corporal (IMC), antecedente de tabaquismo, antecedente de cirugías mamarias previas, historia de

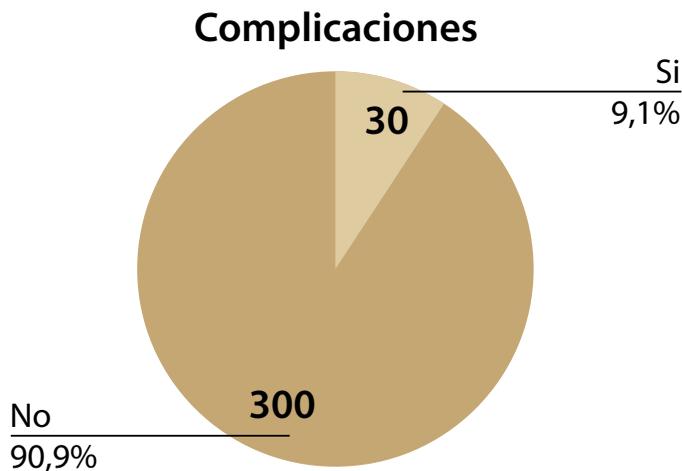
radioterapia y/o quimioterapia previa. A su vez se analizó el tipo de mastectomía realizada (con conservación de piel, con reducción de piel, con conservación del CAP), el momento de la reconstrucción (inmediata o diferida), la técnica quirúrgica de la ubicación del expansor (cobertura muscular total/parcial o prepectoral), el volumen inicial de insuflación del expansor y el tiempo hasta la presentación de la complicación (inmediata, mediata, tardía). Finalmente, se excluyeron pacientes que presentaron datos incompletos.

Con respecto al análisis estadístico se utilizó el test de Fischer, se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa GraphPad Prism 8.

RESULTADOS

Se incluyeron 331 pacientes que fueron mastectomizadas y reconstruidas con expansor tisular entre enero del 2018 y junio del 2023. De ellas, 31 pacientes presentaron complicaciones y requirieron una intervención quirúrgica. Se excluyó una paciente por falta de datos al ser intervenida inicialmente en otra institución, quedando un n total de 330 pacientes analizadas. Por consiguiente, 30 pacientes experimentaron algún tipo de complicación, representando una tasa total de complicaciones del 9,09%. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Total de complicaciones en pacientes r eonstruidas con expansor tisular.



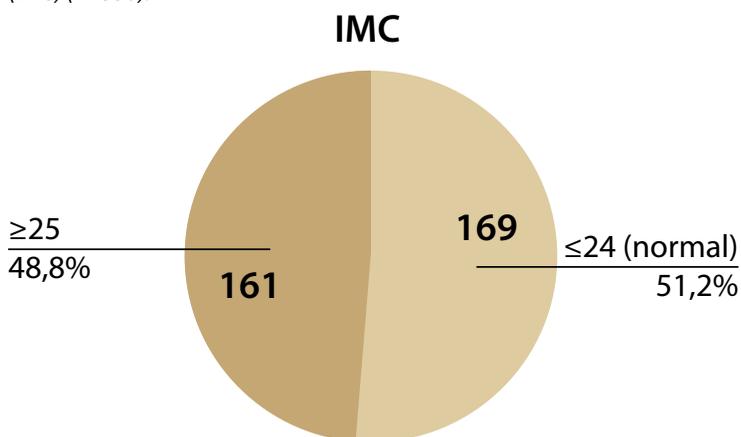
En la Tabla 1 se describen las características generales de la población.

Tabla 1. Características de la población.

		No complicadas (n=300)	Complicadas (n=30)
Edad	≥50 años	119 (39,7%)	19 (63,3%)
	<50 años	181 (60,3%)	11 (36,7%)
Comorbilidades	Sin comorbilidades	180 (60%)	20 (66,7%)
	HTA	85 (28,3%)	8 (26,7%)
	DBT	34 (11,3%)	2 (6,7%)
	Colagenopatías	1 (0,33%)	0 (0%)
IMC	≤24 (Normal)	155 (51,7%)	14 (46,7%)
	25-29 (Sobrepeso)	82 (27,3%)	9 (30%)
	>30 (Obesidad)	63 (21%)	7 (23,3%)
Tabaquismo	Si	123 (41%)	12 (40%)
	No	177 (59%)	18 (60%)
Antecedente cáncer de mama previo (homolateral)	Si	63 (21%)	13 (43,3%)
	No	237 (79%)	17 (56,7%)
Antecedente cirugías mamarias previas	Si	158 (52,7%)	13 (43,3%)
	No	142 (47,3%)	17 (56,7%)
Estadio actual	0	43 (14,3%)	2 (6,7%)
	I	135 (45%)	8 (26,7%)
	II	109 (36,3%)	10 (33,3%)
	III	13 (4,3%)	8 (26,7%)
	IV	0 (0%)	2 (6,7%)

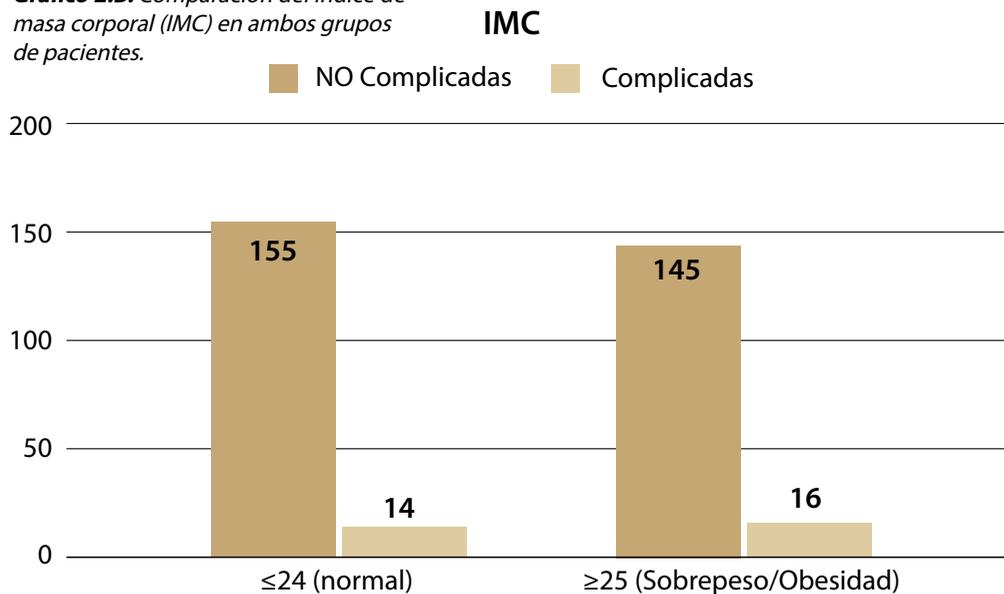
IMC: Índice de masa corporal.

Gráfico 2.A. Índice de masa corporal (IMC) (n=330).



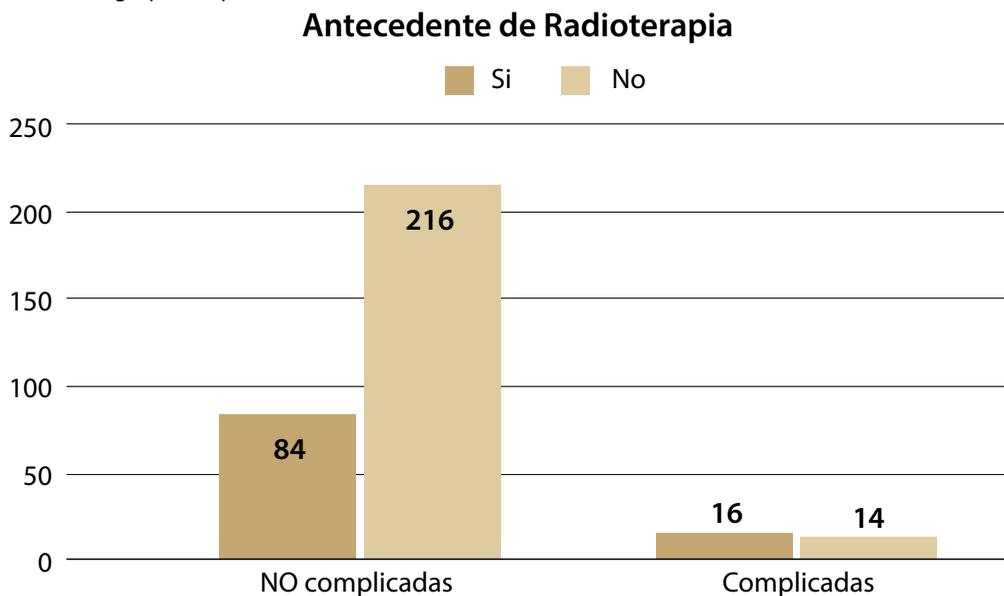
Teniendo en cuenta el IMC en ambos grupos, el 48,8% (n=161) de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad (IMC ≥25). Específicamente en el grupo de pacientes complicadas, el 23% (n=7) presentaba obesidad (IMC >30), con una p no estadísticamente significativa (p=0,6364; IC 0,34 - 2,12). (Gráficos 2A y 2B)

Gráfico 2.B. Comparación del índice de masa corporal (IMC) en ambos grupos de pacientes.



El 30,3% (n=100) de las pacientes tenía antecedente de haber recibido radioterapia, es decir que el 69,7% (n=230) no lo había hecho. Como observamos en el Gráfico 3, en el grupo de pacientes complicadas el 53,3% (n=16) había recibido radioterapia previamente, siendo un dato estadísticamente significativo ($p < 0,0001$; IC 0,03 - 0,16). El 62,5% (n=12) la recibió previo a la reconstrucción: 40% (n=4) hace 10 años o más y 60% (n=6) dentro de la última década. El 37,5% (n=6) realizó radioterapia post mastectomía (RTPM), es decir, luego de la reconstrucción.

Gráfico 3. Antecedente de radioterapia en ambos grupos de pacientes.



MRM: Mastectomía radical modificada, SSMS: Mastectomía con conservación de piel, SRM: Mastectomía con reducción de piel, NSM: Mastectomía con conservación del CAP.

En cambio, en el grupo de pacientes no complicadas el 28% (n=84) tenía antecedente de irradiación, mientras que el 72% (n=216) no lo tenía. De las que la habían recibido, el 75% (n=63) lo hizo previo a la reconstrucción y el 25% (n=21) luego de la misma al tener indicación de RTPM.

En cuanto al antecedente de quimioterapia, el 16,4% (n=54) la había recibido antes de la reconstrucción. De ellas el 81,5% (n=44) lo había hecho de forma neoadyuvante y el 18,5% (n=10) la había recibido por un antecedente de cáncer de mama. El 11,2% (n=37) recibió quimioterapia de forma adyuvante, posterior al primer tiempo de reconstrucción.

Cuando analizamos el grupo que presentó complicaciones, el 50% (n=15) tenía antecedente de quimioterapia: el 26,7% (n=8) la recibió de forma adyuvante (post-reconstrucción) y el 23,3% (n=7) pre-reconstrucción. De este último grupo el 57,1% (n=4) la había recibido por antecedente de cáncer de mama previo y el 42,9% (n=3) en forma de quimioterapia neoadyuvante.

En la Tabla 2, se detallan las características de las cirugías realizadas. En cuanto a la técnica quirúrgica utilizada con el expansor tisular, en el 18,5% (n=61) se colocó de forma pre-pectoral y en el 80,3% (n=265), retro-pectoral. En el último grupo, en el 70,6% (n=187) se utilizó la técnica dual plane (cobertura muscular parcial) y en el 29,4% (n=78), cobertura muscular total. Al analizar los grupos pre-pectoral y retro-pectoral, no obtuvimos un dato estadísticamente significativo ($p = 0.358$). En el Gráfico 4 A y B podemos observar la diferencia de las técnicas utilizadas en ambos grupos de pacientes.

Tabla 2. Características de la cirugía realizada.

		No complicadas (n=300)	Complicadas (n=30)
Tipo de mastectomía	MRM	15 (5%)	2 (6,7%)
	SSMS	211 (70,3%)	22 (73,3%)
	SRM	13 (4,3%)	5 (16,7%)
	NSM	61 (20,3%)	1 (3,3%)
Momento de la reconstrucción	Inmediata	283 (94,3%)	28 (93,3%)
	Diferida	17 (5,7%)	2 (6,7%)
Volumen inicial insuflado	≤ 100 ml	219 (73%)	20 (66,7%)
	101-199 ml	69 (23%)	1 (3,3%)
	≥ 200 ml	12 (4%)	9 (30%)

MRM: Mastectomía radical modificada,
SSMS: Mastectomía con conservación de piel,
SRM: Mastectomía con reducción de piel,
NSM: Mastectomía con conservación del CAP.

Gráfico 4.A. Técnica quirúrgica empleada con el expansor tisular mamario en pacientes no complicadas.

Técnica quirúrgica en pacientes NO complicadas (n=300)

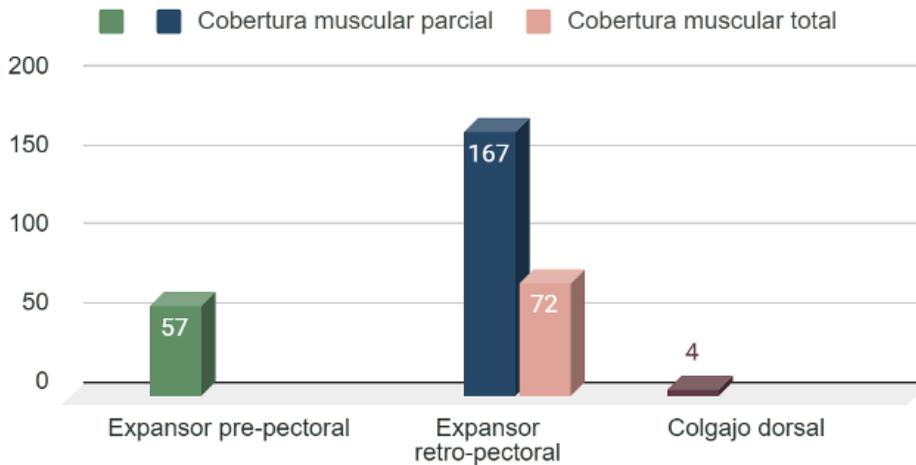
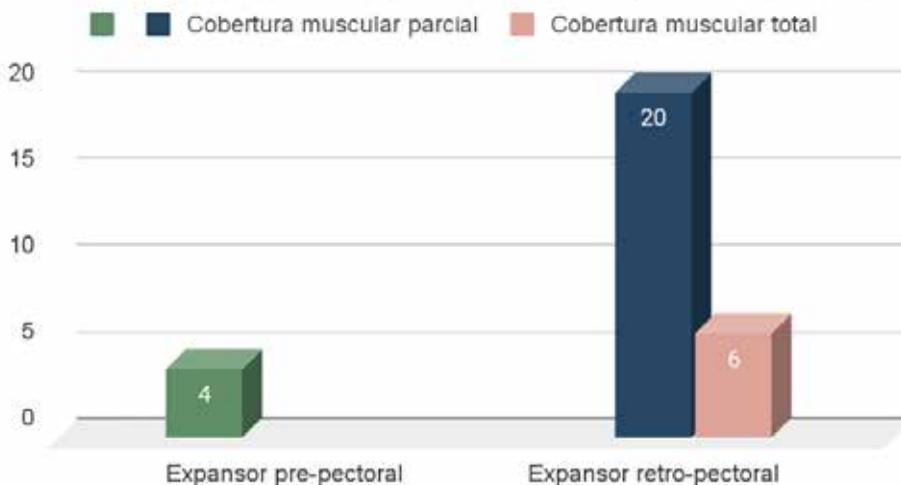


Gráfico 4.B. Técnica quirúrgica empleada con el expansor tisular mamario en pacientes complicadas.

Técnica quirúrgica en pacientes complicadas (n=30)



En cuanto al momento de presentación de las complicaciones, ninguna lo hizo de forma inmediata, el 16,7% (n=7) lo hizo de forma mediata, es decir dentro de los 7 días y el 83,3% (n=25) de forma tardía, después de los 30 días de realizada la cirugía. (Gráfico 5)

Gráfico 5. Tipo de complicaciones presentadas.



En la totalidad de las pacientes se requirió de una intervención quirúrgica. El 96,7% (n=29) requirió la extracción del expansor mamario. En el 3,3% (n=1) se realizó una toilette quirúrgica que consistió en el lavado y cepillado del expansor con recolocación del mismo, obteniendo de forma diferida una micobacteria en el cultivo del seroma por lo que requirió finalmente la extracción del mismo.

DISCUSIÓN

De las 330 pacientes mastectomizadas entre enero del 2018 y junio del 2023, 30 presentaron una complicación que requirió la extracción del expansor tisular, representando una tasa total de complicaciones del 9,43%, con una falla en la reconstrucción.

La tasa de complicaciones reportada en la literatura es muy variada y oscila entre el 5 y el 46%, siendo la necrosis del colgajo y la infección las más frecuentes. En un análisis retrospectivo del año 2018 (Sue y col), el 13,8% requirió una reintervención quirúrgica y de ellas, el 26% requirió una explantación del expansor sin ningún procedimiento de rescate de la reconstrucción.³

En un estudio multicéntrico que incluyó 383 pacientes mastectomizadas reconstruidas en uno o dos tiempos, la tasa de explantación de implantes fue mayor en los pacientes tratados en una etapa (19,9%) que en los tratados en dos etapas (11,3%), siendo levemente superior al número encontrado en nuestra casuística.⁸

En otro estudio prospectivo y multicéntrico con 1.427 pacientes, de las cuales 1.328 fueron reconstruidas de forma inmediata con expansor tisular, reportaron una tasa de complicaciones del 26,2% y una tasa de explantación del 7,4%, siendo levemente inferior a nuestros datos.²

Como sabemos, el principal factor de riesgo para el cáncer de mama es la edad, ocurriendo más de la mitad en mujeres mayores de 65 años. La reconstrucción mamaria disminuye drásticamente a partir

de los 70 años. Solo el 10% de las mujeres mayores acceden a un proceso de reconstrucción, en contraste con el 45% de las mujeres jóvenes.⁹ En un estudio retrospectivo del año 2004 al 2014, dividieron en 4 grupos a las pacientes mastectomizadas y reconstruidas (<50 años, 50-59 años, 60-69 años y >70 años). La incidencia de complicaciones generales no se relacionó significativamente con la edad.¹⁰ En el National Cancer Database (NCDB) el 6.2% de las mujeres mayores de 70 años fue reconstruida postmastectomía. Las tasas de complicaciones postoperatorias eran similares al comparar a pacientes más jóvenes con pacientes de mayor edad.¹¹

En un estudio comparativo del 2019 que incluyó 968 pacientes mastectomizadas y reconstruidas de forma inmediata, el 77% eran menores de 65 años y el 27% eran mayores de 65 años. La tasa de complicaciones fue del 12,6% vs 6,8%, siendo lo más frecuente el hematoma postquirúrgico que requirió una reintervención.¹² En nuestro trabajo el 63,3% (n=19) eran mayores de 50 años, de las cuales 7 eran mayores de 65 años (23,3%).

El tabaquismo es considerado universalmente como un factor de riesgo para complicaciones quirúrgicas. Ya en el año 2005 fue publicado por el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center una revisión que incluyó 515 pacientes que fueron reconstruidas, de las cuales 132 eran tabaquistas. La tasa de complicaciones generales, fracaso reconstructivo, necrosis del colgajo de mastectomía y complicaciones infecciosas fue significativamente mayor en pacientes fumadoras en comparación con las no fumadoras. Las complicaciones fueron 2,5 veces más frecuentes en fumadoras (37% vs 15,1%), como así también en pacientes ex tabaquistas (39% vs 15%), demostrando la importancia del asesoramiento del mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas y el consejo sobre el cese tabáquico.¹³

En nuestra revisión, el 40% era tabaquista (p=0.0012; IC 0,12 - 0,57) siendo un factor estadísticamente significativo en coincidencia con lo publicado. De ellas el 41,6% fumaba al momento de la cirugía y el 58,3% era ex tabaquista. En pacientes con cáncer de mama, el tabaquismo no sólo se asocia a mayor riesgo de infección perioperatoria, sino también con necrosis de los colgajos, mala cicatrización y trombosis.¹⁴

Un estudio que analizó los factores de riesgo independientes para las complicaciones postoperatorias de la reconstrucción autóloga o basada en implantes, demostró que fumar se asociaba con el mayor número de complicaciones generales tempranas. Cuando el tabaquismo se combinaba con otros factores de riesgo potenciales, como

la obesidad o antecedente de radioterapia, el riesgo de complicaciones aumentaba exponencialmente.¹⁵

En un estudio similar del año 2020 que analizó el efecto del tabaquismo sobre las complicaciones en pacientes reconstruidas únicamente con implantes, concluyeron que las pacientes que fumaban tuvieron una tasa de complicaciones 8 veces mayor que la de las no fumadoras.¹⁶

Un metaanálisis realizado por Mills y colaboradores demostró que el cese tabáquico reduce el riesgo de complicaciones generales en un 41%, las complicaciones de cicatrización de heridas en un 52% y las infecciones del sitio quirúrgico en un 60%. Además, observaron que las pacientes que dejaban de fumar por 4 semanas o más tenían una tasa de complicaciones significativamente menor.¹⁷

En nuestra casuística no pudimos establecer una verdadera correlación entre el momento del tabaquismo y cada tipo de complicación postoperatoria, pero se puede deber al bajo número de pacientes representados. También consideramos que puede ser de utilidad analizar en próximas publicaciones la relación entre la gravedad del hábito tabáquico, representado en pack/year, con la aparición de complicaciones y evaluar si la cantidad es un factor predisponente.

La obesidad contribuye a comorbilidades crónicas como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Específicamente en cuanto a la reconstrucción mamaria, se asocia con un mayor riesgo de seroma, complicaciones en la cicatrización de heridas, infección y fracaso reconstructivo. A su vez, la cosmética es un gran desafío por el gran volumen mamario y la obesidad troncal.¹⁴

Hanwright y colaboradores examinaron el efecto del IMC en la reconstrucción mamaria en casi 13.000 pacientes de múltiples instituciones. Vieron que la morbilidad postoperatoria fue significativamente elevada en pacientes obesas en todas las formas de reconstrucción mamaria (basada en implantes o reconstrucción autóloga).¹⁸

En una revisión retrospectiva de Fischer y colaboradores que incluyó 15.937 pacientes reconstruidas post mastectomía, demostraron que la obesidad (IMC >30) se asociaba con tasas más altas de morbilidad perioperatoria general, duración de la estadía hospitalaria, tiempo operatorio y riesgo asociado a la anestesia. En particular, las pacientes con IMC >40, experimentaron un 5,3% mayor riesgo de regresar al quirófano y una tasa 1,7% mayor de pérdida del colgajo o del implante en un plazo de 30 días.¹⁹

A través de un metaanálisis del año 2018, Panayi y colaboradores encontraron que las mujeres obesas tenían 2,29 veces más probabilidad de experimentar complicaciones quirúrgicas, 2,89 veces de experimentar más complicaciones médicas y 1,91 veces de requerir reintervención tanto en reconstrucción protésica como autóloga.²⁰

En la población de nuestro trabajo, el 53,3% de las pacientes (n=16) presentaba sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25) y de ellas, el 23,3% (n=7) presentaba obesidad (IMC >30) (p= 0.6364; IC 0,34 – 2,12).

Muchas pacientes que se someten a una mastectomía con conservación de piel (SSMS) y reconstrucción con expansor tisular, requieren radioterapia postmastectomía (RTPM). Además, muchas pacientes sometidas a una mastectomía por presentar una recurrencia de la enfermedad tienen antecedente de una cuadrantectomía con radioterapia (RT) previa.²¹

Un estudio prospectivo incluyó 1.060 pacientes mastectomizadas reconstruidas de forma inmediata con expansor tisular, de las cuales 85 tenían antecedente de irradiación previa y 133 de RTPM. Los resultados de este estudio demostraron tasas de fracaso de la reconstrucción equivalentes en ambos grupos, siendo del 19% en pacientes con antecedente de radioterapia y del 17% en pacientes sometidas a RTPM. Sin embargo, vieron que los pacientes con RT previa tienen muchas más probabilidades de tener pérdida del expansor en la primera etapa, mientras que las que reciben RTPM tienen un mayor riesgo de falla después del recambio por prótesis (segunda etapa). Los pacientes con RT previa tuvieron más complicaciones luego de la primera etapa de reconstrucción que en la segunda (pérdida del expansor: 15% vs 5%, infección: 20% vs 8%).²¹

Una revisión retrospectiva de pacientes mastectomizadas reconstruidas de forma inmediata, que tenían antecedente de cirugía conservadora (CC) e irradiación previa entre el año 2000 al 2016, incluyó 105 pacientes. El 29% (n=30) fueron reconstruidas con expansor mamario, 26% (n=27) con implantes y colgajo dorsal, y el 46% (n=48) con colgajo libre. La tasa general de complicaciones no fue significativamente diferente entre los 3 grupos, siendo del 50% con expansor mamario, 41% en implantes y colgajo dorsal y del 44% con colgajo libre. En cuanto a la pérdida de la reconstrucción fue significativamente menor en el grupo reconstruido con colgajo libre (0%), en comparación con la reconstrucción en 2 etapas con expansor (33%) y colgajo dorsal con implante (19%).²²

Un metaanálisis publicado en el 2023 que incluyó 8 estudios (1.261 pacientes) sometidas a RTPM reconstruidas, comparó la incidencia de complicaciones que requirió reintervención quirúrgica y la falla en la reconstrucción, en pacientes reconstruidas con colgajo autólogo vs con implantes en 2 etapas. El RR de la falla reconstructiva fue del 8,61 en el grupo reconstruido a base de implantes. Concluyeron que las pacientes reconstruidas en 2 etapas (expansor/prótesis) tienen más posibilidades de experimentar una pérdida de la reconstrucción en comparación con los colgajos autólogos, mientras que la posibilidad de complicaciones que requieren reintervención quirúrgica era similar en ambos grupos.²³

En nuestro análisis el 53,3% (n=16) de las pacientes complicadas, tenía antecedente de irradiación ($p < 0.0001$; IC 0,03 - 0,16) siendo la diferencia estadísticamente significativa. El 62,5% (n=12) la había recibido previo a la mastectomía y el 37,5%, postmastectomía (RTPM). Consideramos a la radioterapia como un factor clave en la toma de decisiones para recomendar o no la reconstrucción inmediata con material heterólogo y nos planteamos la reconstrucción con colgajos autólogos en muchas de estas pacientes que pueden ser candidatas a una reconstrucción diferida.

En pacientes con reconstrucción mamaria inmediata con expansor tisular que requieren quimioterapia adyuvante, suele realizarse entre los dos tiempos de reconstrucción, lo que podría influir en los resultados de la cirugía del segundo tiempo.

En una revisión retrospectiva entre el 2010 y 2016 se incluyeron 602 pacientes que fueron reconstruidas con expansor mamario, 236 recibieron quimioterapia adyuvante y 366 no la recibieron. Con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, concluyeron que el grupo que había recibido quimioterapia presentaba una tasa de complicaciones significativamente mayor, incluyendo infecciones, contractura capsular severa y falla de la reconstrucción. Cuando analizaron los esquemas de quimioterapia, vieron que las que recibían antraciclina/ ciclofosfamida seguido de taxanos y el uso simultáneo de 5-fluorouracilo/ doxorubicina/ ciclofosfamida, se asociaron con mayores riesgos de resultados adversos en comparación con las que recibían antraciclina/ciclofosfamida sola.²⁴

El impacto de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en la tasa de complicaciones luego de la reconstrucción mamaria autóloga y con implantes aún no está claro. Se realizó un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 51.731 pacientes, de los cuales 5.161 habían recibido QTNA. Al comparar ambos grupos, no encontraron diferencias sig-

nificativas ni en la incidencia de complicaciones mayores (pérdida de la reconstrucción, necrosis del colgajo, tasa de reoperación) ni de complicaciones menores. En el subanálisis de pacientes reconstruidas con implantes en 2 etapas, vieron que éstas tenían mayor tasa de falla de la reconstrucción en comparación con las que se reconstruían en un tiempo con prótesis directa.²⁵

En otro metaanálisis que incluyó 22 estudios con un total de 3.680 pacientes, tampoco encontraron diferencias significativas en la pérdida de la reconstrucción, tasa total de complicaciones ni infección del sitio quirúrgico en pacientes reconstruidas con colgajo autólogo o basada en implantes que habían recibido QTNA.²⁶

En nuestra revisión, el 50% (n=15) tenía antecedente de quimioterapia, el 26,7% (n=8) la recibió de forma adyuvante y el 10% (n=3), como QTNA.

La reconstrucción mamaria con implantes sigue siendo la opción estándar y más utilizada en reconstrucción mamaria. Recientemente, la técnica prepectoral ha resurgido en popularidad, a pesar de que hay datos limitados que la comparan con la subpectoral (dual plane o cobertura total). Se realizó una revisión sistémica y metaanálisis que incluyó 15 estudios (3.101 pacientes) entre 2011 y 2021. Los resultados demostraron que con la técnica prepectoral tenían menos contractura capsular y deformidad por animación. No encontraron diferencias significativas en la tasa total de complicaciones, seroma, hematoma, infección, necrosis del colgajo ni recurrencia. Por lo tanto, concluyeron que la reconstrucción mamaria con implante prepectoral es una técnica segura que obtiene resultados similares, aunque con menor tasa de contractura capsular y animación.²⁷

En una revisión retrospectiva de Escandón y colaboradores incluyeron 527 pacientes reconstruidas a base de implantes, de las cuales 135 (25,6%) utilizaron el plano prepectoral y 392 (74,4%), el subpectoral. Estos autores observaron una tasa comparable de complicaciones en ambos grupos. En pacientes con múltiples comorbilidades, antecedente de tabaquismo, radioterapia o perfusión limitada de los colgajos, debería considerarse la técnica subpectoral ya que podría disminuir el riesgo de complicaciones y necesidad de procedimientos quirúrgicos de rescate. Sin embargo, la técnica prepectoral implica una recuperación más rápida, mejor resultado cosmético, menor dolor postoperatorio y menor tiempo para completar la insuflación del expansor, por lo que podría considerarse en pacientes bien seleccionadas.²⁸

En un análisis retrospectivo que incluyó 40 pacientes sometidas a mastectomía reconstruidas en 2 tiempos entre el año 2013 y 2017 en 2 centros de la Ciudad de Buenos Aires (Sanatorio Anchorena e Instituto Quirúrgico del Callao), utilizaron la técnica prepectoral. El 47,5% requirió RTPM, presentando 31,5% extrusión del expansor, 21% seromas, 42% contractura capsular y 15,7% infección del sitio quirúrgico. Comparativamente, las que no recibieron radioterapia presentaron en el 14% extrusión del expansor, 47% seromas, 19% contractura capsular y 14% infección. Los autores concluyeron que la tasa de complicaciones era ampliamente superior en pacientes irradiadas, no siendo una técnica confiable en esta subpoblación.²⁹

En un metaanálisis que incluyó 15 estudios con un total de 1.868 pacientes, se comparó a las reconstruidas a base de implantes de forma prepectoral (980 pacientes) y subpectoral (888 pacientes). Las tasas generales de complicaciones fueron comparables entre ambos grupos. La tasa de contractura capsular se redujo en el grupo prepectoral, mientras que no se observaron diferencias significativas en cuanto a necrosis cutánea, pérdida del implante y calidad de vida de los pacientes.³⁰

En el 2022 se publicó una cohorte que incluyó 238 pacientes que se sometieron a una reconstrucción mamaria con expansor tisular prepectoral o subpectoral de forma inmediata, entre 2017 y 2019. Presentaban similares características generales tomando en cuenta la edad, IMC, raza, tabaquismo, quimioterapia y radioterapia. Los resultados de interés fueron el uso de analgesia perioperatoria, el dolor informado por el paciente a los 90 días del posoperatorio, las tasas de complicaciones y las puntuaciones de bienestar físico según el cuestionario BREAST-Q. El grupo con expansor prepectoral presentó menor dolor en los días 1 y 2 del postoperatorio, pero no se observaron diferencias en los días 3 a 10. Las puntuaciones de bienestar físico del BREAST-Q no mostraron diferencias. Sin embargo, presentaron tasas más altas de seroma que los pacientes subpectorales ($p < 0,001$). Las tasas de pérdida del expansor tisular no mostraron diferencias.³¹

Al analizar las pacientes que presentaron complicaciones en nuestro trabajo, en el 13,3% ($n=4$) se colocó el expansor pre-pectoral y en el 86,7% ($n=26$), retro-pectoral. En el último grupo, en el 76,9% ($n=20$) se utilizó la técnica dual plane (cobertura muscular parcial) y en el 23,1% ($n=6$) cobertura muscular total.

CONCLUSIÓN

En nuestra revisión obtuvimos una incidencia de complicaciones del 9,4%, comparable a los datos publicados en la literatura. Al analizar los factores de riesgo en estas pacientes, el de mayor peso fue el antecedente de irradiación en cualquier momento. La complicación más frecuente fue la infección del sitio quirúrgico, seguida de seroma crónico y extrusión del expansor tisular.

La prevalencia de las mastectomías se encuentra en aumento y la reconstrucción mamaria en dos tiempos continúa siendo la técnica más utilizada. La necesidad de una re intervención quirúrgica para el manejo y resolución de las complicaciones no han sido bien caracterizadas. Creemos que la correcta selección de pacientes y el asesoramiento pre quirúrgico para disminuir los factores de riesgo modificables (sobrepeso, tabaquismo), son necesarios para disminuir la incidencia de complicaciones, siendo fundamental la toma de decisiones compartida.

REFERENCIAS

1. <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations#countries>. Último acceso 27 de abril 2024. ◀
2. Srinivasa DR, Garvey PB, Qi J et al. Direct-to-Implant versus Two-Stage Tissue Expander/Implant Reconstruction: 2-Year Risks and Patient-Reported Outcomes from a Prospective, Multicenter Study. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Nov;140(5):869-877. ◀ ◀
3. Sue GR, Sun BJ, Lee GK. Complications After Two-Stage Expander Implant Breast Reconstruction Requiring Reoperation: A Critical Analysis of Outcomes. *Ann Plast Surg*. 2018 May;80(5S Suppl 5):S292-S294. ◀ ◀ ◀
4. D`Angelo L, Ocampo MD, Costa MF, Sanchotena V, Crespo Erramuspe MS. Análisis de la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama y reconstrucción mamaria utilizando el cuestionario BREAST-Q. Nuestra experiencia. *Revista Argentina de Mastología* 2024; 43(157). ◀
5. Colwell AS, Taylor EM. Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Feb;145(2):421e-432e. ◀
6. Davila AA, Mioton LM, Chow G et al. Immediate two-stage tissue expander breast reconstruction compared with one-stage permanent implant breast reconstruction: a multi-institutional comparison of short-term complications. *J Plast Surg Hand Surg*. 2013 Oct;47(5):344-9. ◀
7. Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Nov;140(5S Advances in Breast Reconstruction):75-135. ◀
8. Theunissen CIJM, Brohet RM, Hu Y, van Uchelen JH, Mensen JHC, van Rijssen AL. Risk of breast implant removal after one- versus two-stage breast reconstructive surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 May;75(5):1610-1616. ◀
9. Ning Lee RX, Cardoso MJ, Cheung KL, Parks RM. Immediate breast reconstruction uptake in older women with primary breast cancer: systematic review. *Br J Surg*. 2022; 14;109(11):1063-1072. ◀
10. Laporta R, Sorotos M, Longo B, Santanelli di Pompeo F. Breast Reconstruction in Elderly Patients: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Aesthetic Results. *J Reconstr Microsurg*. 2017; 33(4):257-267. ◀
11. Cortina CS, Bergom CR, Kijack J, Thorgerson AA, Huang CS, Kong AL. Postmastectomy breast reconstruction in women aged 70 and older: An analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Surgery*. 2021 Jul;170(1):30-38. ◀
12. Sada A, Day CN, Hoskin TL, Degnim AC, Habermann EB, Hieken TJ. Mastectomy and immediate breast reconstruction in the elderly: Trends and outcomes. *Surgery*. 2019 Oct;166(4):709-714. ◀
13. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2005 Jul;55(1):16-19; discussion 19-20. ◀
14. Roubaud MS, Carey JN, Vartanian E, Patel KM. Breast reconstruction in the high-risk population: current review of the literature and practice guidelines. *Gland Surg* 2021; 10(1):479-486. ◀ ◀
15. Thorarinnsson A, Frojd V, Kolby L et al. Patient determinants as independent risk factors for postoperative complications of breast reconstruction. *Gland Surg* 2017; 6:355-67. ◀
16. Sadok N, Krabbe-Timmerman IS, de Bock GH et al. The effect of smoking and body mass index on the complication rate of alloplastic breast reconstruction. *Scand J Surg* 2020; 109:143-50. ◀
17. Mills E, Eyawo O, Lockhart I et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Am J med* 2011; 124:144-54. ◀
18. Hanwright PJ, Davila AA, Hirsch EM et al. The differential effect of BMI on prosthetic versus autogenous breast reconstruction: a multivariate analysis of 12,986 patients. *Breast* 2013; 22:938-45. ◀
19. Fischer JP, Nelson JP, Kovach SJ et al. Impact of obesity on outcomes in breast reconstruction: analysis of 15,937 patients from the ACS-NSQIP datasets. *J Am Coll Surg* 2013; 217:656-64. ◀
20. Panayi AC, Agha RA, Sieber BA et al. Impact of obesity on outcomes in breast reconstruction: a systematic review and metaanalysis. *J Reconstr Microsurg* 2018; 34:363-75. ◀
21. Warren Peled A, Sears M, Wang F et al. Complications After Total Skin-Sparing Mastectomy and Expander-Implant Reconstruction Effects of Radiation Therapy on the Stages of Reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*. 2018; 80(1):10-13. ◀

22. Asaad M, Mitchell D, Murphy B et al. Surgical Outcomes of Implant versus Autologous Breast Reconstruction in Patients with Previous Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2023; 1,151(2):190-199. ◀
23. Ren Y, Yu Y, Xu K et al. Meta-Analysis of Immediate Implant-Based Breast Reconstruction Versus Autologous Breast Reconstruction in the Setting of PMRT. *Aesthetic Plast Surg.* 2023; 47(1). ◀
24. Lee K, Juyoung Bae J, Joon Jeon B et al. Adjuvant Chemotherapy in Two-Stage Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction: Does it Affect Final Outcomes?. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4):2191-2198. ◀
25. Sabitovic A, Trostrup H, Engberg Damsgaard T. The impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes following autologous and implant-based immediate breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;87:17-23. ◀
26. Nag S, Berlin L, Hunter K, Bonawitz SC. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy on Autologous and Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clin Breast Cancer.* 2024;24(3):184-190. ◀
27. Ostapenko E, Nixdorf L, Devyatko Y et al. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(1):126-136. ◀
28. Escandón JM, Weiss A, Christiano JG et al. Prepectoral versus subpectoral two-stage implant-based breast reconstruction: U.S. medical center experience and narrative review. *Ann Transl Med.* 2023; 20;11(12):411. ◀
29. Taverna M, Delgado Bezares RJ, Guscelli C, Artero G. Colocación de expansor prepectoral postmastectomía. *Revista Argentina de Mastología.* 2022; 41(151):74-91. ◀
30. Yunzhu L, Gang X, Nanze Y, Jiuzuo H, Xiao L. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2020; 85(4):437-447. ◀
31. Nelson JA, Shamsunder MG, Vorstenbosch J et al. Prepectoral and Subpectoral Tissue Expander-Based Breast Reconstruction: A Propensity-Matched Analysis of 90-Day Clinical and Health-Related Quality-of-Life Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Apr 1;149(4):607e-616e. ◀

DEBATE

Dr. Terrier: Felicidades por el trabajo. Creo que confirma las asociaciones con factores clásicos, alguna pequeña diabetes, que me pareció que era menos que lo habitual, tabaquismo, índice de masa corporal, hacen una discriminación interesante, por supuesto con la radioterapia, todo eso confirma como era esperable lo habitual. Es un trabajo con números muy importantes, hecho en un servicio, reconocido justamente por su larga historia como propenso a la reconstrucción. Las complicaciones del nueve, que es un buen número pero como en la mayoría de los trabajos todo depende de cómo se evalúa la complicación, qué se considera, hasta dónde. Lo más interesante, vos lo dijiste, de los últimos tiempos, seguramente que ahora tienen mucha más reconstrucción con prótesis. Hay un número importante de expansor prepectoral. Ahí me parece que es un poco más que lo habitual. ¿Tienen alguna idea o alguna interpretación de eso?

Dra. De la Sierra: Siempre evaluamos el colgajo de la paciente con la mamografía y el examen físico y en los últimos años, creo que justo a partir del 2023, que fue cuando finalizó el corte de mi muestra, se empezaron a poner mucho más prepectores para evitar la animación, el dolor posoperatorio, etc.

Dr. Terrier: ¿Te refieres a prótesis directa prepectoral?

Dra. De la Sierra: No, prótesis directa cuando es una nipple ahí sí, solemos poner prótesis directa, a menos que algún conflicto en la cirugía o algo específico del colgajo, pero si no, solemos poner prótesis directa, pero en el resto no.

Dr. Berman: Te felicito no solo por la presentación, sino también por el tema que tocaste. Creo que nuestro ejercicio profesional tiene que hacer foco en la seguridad oncológica y también en cómo prevenir estas complicaciones, y cuando éstas aparecen, trabajarlas para ver en qué se puede mejorar.

Encima vos lo expusiste, así que soportás a todos, te felicito. Hay algunos números que me hacen un poco de ruido. Una de tus primeras frases fue: la principal forma de reconstruir a las pacientes es primero con expansor y después prótesis. Interpreto que eso sale de los números de ustedes porque por lo que vi, la mayoría son skin-sparing mastectomy y no nipple-sparing. Porque como concepto general, hoy por hoy, ya hace mucho tiempo, el gold standard de reconstrucciones es tratar de hacerlo nipple-sparing en un tiempo y con prótesis directa en plano prepectoral. En líneas generales, por supuesto que hay que tener en cuenta varias variables, pero para que quede como concepto. Estas pacientes tan reconstruidas no son solo de reducción de riesgo.

Dra. De la Sierra: No.

Dr. Berman: Vos dijiste en un momento que eran la mayoría estadios tempranos. ¿Por qué mastectomías en estadios tempranos?

Dra. De la Sierra: La mayoría tenían estadio 1 o 2, a veces eran tumores multicéntricos, pero la indicación clínica y médica era hacer una mastectomía. Las reducciones de riesgo fueron la minoría, incluso en toda la muestra.

Dr. Berman: Perfecto. De las 30 complicadas, que tienen un porcentaje que correlaciona con la literatura mundial, está bien. Entendí que 29 decidieron en la cirugía abortar la reconstrucción y sacar el expansor y en uno solo intentaron conservarlo, pero finalmente por bacteriología tuvieron que retirarlo. Habitualmente cuando uno hace un rescate, por supuesto que la tasa de complicación es alta, o sea, la tasa de éxito es baja, pero en general nunca es cero. En este caso, necrosis, infección, la combinación ¿por qué crees que no se pudo rescatar ningún expansor?

Dra. De la Sierra: Creo que justamente con este trabajo empezamos a cambiar la conducta, tuvimos un pico de complicaciones y ahí surgió la idea

de hacer este trabajo y nos planteamos un poco que podíamos empezar a hacer más salvatajes quirúrgicos. Justo la primera experiencia no fue buena, pero de ahí en más se hicieron algunas. La mayoría, como usted dijo, no tienen éxito, pero hubo algunos casos que sí, que se pudo salvar la reconstrucción. Así que hoy en día no somos tan radicales tal vez y aprendimos un poco con el trabajo también.

Dr. Berman: Bueno, que un poco es eso, aprender de las situaciones, no de los errores, sino de las situaciones, para progresar hacia lo que uno intentaría hacer para el beneficio de la paciente. Lo último, diste un dato que a mí me parece muy importante para que todos lo terminen de comprender, que tiene que ver con cuando uno toma la decisión de colocar un expansor en una paciente, que quizás uno podría resolverlo con una prótesis directa. Obviamente que hay un montón de factores a evaluar, el tipo de antropometría de la paciente, el panículo, si tuvo antecedentes de radioterapia, si tiene indicación de radioterapia posoperatoria, cómo es la forma de la mama, qué expectativas tiene la paciente, hay un montón de variables a analizar. Pero vos fuiste muy clara, dijiste, el mayor porcentaje de aquellas pacientes que se les colocó un expansor, la extrusión viene cuando uno hace el recambio y esa decisión uno la tomó en el momento de optar por colocar el expansor. Es decir que uno no debería asimilar o equiparar el hecho de que, no sé, tiene antecedentes de radioterapia previa o tiene que hacer radioterapia a futuro. Sí o sí, limitarse a, va a expansor porque da más seguridad. Cuando uno toma la decisión de colocar un expansor en ese momento, se está, de alguna manera, obligando a operar una paciente que fue radiada con el expansor colocado y ahí vienen las complicaciones. Por supuesto que estoy hablando en líneas generales, no hay que personalizar, pero esa paciente si hubiera sido resuelta con una sola cirugía, con colocación de prótesis directa, quizás el resultado no hubiera sido ideal, puede haber una contractura, puede necesitar un recambio,

pero muchas de esas pacientes en donde uno hace una nipple-sparing, colocación de prótesis directa, andan bien y tienen buenos resultados estables en el tiempo y a veces hay que corregirlo con un poco de lipofilling sin necesidad de ingresar al bolsillo, que es lo que genera la extrusión. Te felicito.

Dra. De la Sierra: Muchas gracias.

Dr. Terrier: Te felicito de nuevo. Muchas gracias.

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.