

143

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 39
Número 143
Septiembre 2020



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
DESDE 1967

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Juan Luis Uriburu

VICEPRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

SECRETARIO

Dr. Juan Isetta

PROSECRETARIO

Dr. Martín Loza

TESORERO

Dr. Eduardo Cortese

PROTESORERO

Dra. Carola Allemand

DIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Gabriela Candás

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SECRETARIA DE ACTAS

Dr. Francisco von Stecher

VOCALES TITULARES

1° Dr. Jorge Bustos

2° Dr. Francisco Terrier

3° Dra. María Eugenia Azar

4° Dra. Alejandra Maciel

5° Dr. Darío Schejtman

VOCALES SUPLENTES

1° Dr. Claudio Levit

2° Dr. Roberto Billinghurst

3° Dra. Sabrina Barchuk

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Eduardo González

Dr. Federico A. Coló

Dr. Roberto J. Elizalde

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Héctor D. Vuoto

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTORA

Dra. Gabriela Candás

DIRECTORA EDITORIAL

Dra. Gabriela Candás

SUBDIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Alejandra García

EDITORES ASISTENTES

Dra. María Eugenia Azar

Dra. Sabrina Barchuk

Dr. Eduardo Beccar Varela

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dr. Luciano Cassab

Dra. María Victoria Costanzo

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dr. Carlos Molina

Dra. Romina Moreau

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan F. París

Dra. Karina Pesce

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Verónica Sanchotena

Dr. Francisco von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Leonardo Mc Lean

Dr. Adolfo Mosto

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. Daniel Allemand

Dr. Roberto Castaño

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Federico Coló

Dr. Eduardo González

EDICIÓN Y DISEÑO

Adosmouse

Estudio de diseño gráfico

adosmouse@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL

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

502 C1058AAT |

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 4519-8576/77

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

ISSN 0326-2219

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

ÓRGANO DE LA SOCIEDAD
 ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

AÑO 2020 | VOLUMEN 39 | N° 143

Sumario

EDITORIAL

- 5** Inteligencia Artificial como herramienta en el diagnóstico Mamario.
 ¿Es una tecnología que ha llegado para quedar?
Karina Pesce

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 12** Aspectos médico legales en mastología.
 Demora en el diagnóstico de cáncer de mama como motivo de
 conflicto legal.
Dr. Pablo A. Garcia, Dra. Lorena Carceller

SESIONES CIENTÍFICAS

TRABAJOS ORIGINALES

- 29** Quimioterapia Neoadyuvante en Tumores Luminales
 Experiencia del Hospital Oncológico Marie Curie.
*M. Laura Santoro, V. Sanchotena, M. Sarria, D. Flaks, D. Maltagliatti,
 C. Gon, M. Poledri, F. Costa, M. Carrasco, C. Temple, C. Arias*
- 48** Carcinoma Mamaria Lobulillar Pleomórfico vs Carcinoma Lobulillar
 Clásico. Estudio comparativo descriptivo de características clínico-
 patológicas y evolución.
*Dr. Riegé, Martín, Dra. López Breccia, Paula, Lic. Santillán, Gabriela,
 Dr. Sylvestre Begnis, Mario*
- 63** Reglamento de Publicaciones

Summary

EDITORIAL

- 5** Artificial Intelligence as a tool in breast diagnosis.
 Is it a technology that has come to stay?
Karina Pesce

ARTICLE

- 12** Medical legal aspects in mastology.
 Delay in the diagnosis of breast cancer as a reason for
 legal conflict.
Dr. Pablo A. Garcia, Dra. Lorena Carceller

CIENTIFIC SESSIONS ORIGINAL ARTICLES

- 29** Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Tumors
 Experience of the Marie Curie Cancer Hospital.
*M. Laura Santoro, V. Sanchotena, M. Sarria, D. Flaks, D. Maltagliatti,
 C. Gon, M. Poledri, F. Costa, M. Carrasco, C. Temple, C. Arias*
- 48** Pleomorphic Lobulillar Breast Carcinoma vs Classic Lobulillar
 Carcinoma. Descriptive comparative study of clinical-pathological
 characteristics and evolution.
*Dr. Riegé, Martín, Dra. López Breccia, Paula, Lic. Santillán, Gabriela,
 Dr. Sylvestre Begnis, Mario*
- 63** Publications Regulations.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO MAMARIO. ¿ES UNA TECNOLOGÍA QUE HA LLEGADO PARA QUEDAR?

En primer término, quiero agradecer a la Dra. Gabriela Candas, Editora de la Revista SAM, por su atenta invitación para expresar mi opinión sobre un tema que me apasiona. Es un privilegio y una gran oportunidad para mi compartirles esta reflexión.

La Inteligencia Artificial (IA), si bien ha generado gran interés en los últimos cinco años en el campo de la Medicina, no podemos aseverar que se trate de un concepto nuevo, ya que, desde la década del 1940 se publican artículos sobre la materia. La primera vez que tuve ocasión de tomar conocimiento sobre el gran potencial que residía en una computadora fue en mayo de 1997, cuando me encontraba cursando el segundo año de la residencia en Ginecología. Fue una sorpresa leer en el periódico que la máquina llamada "Deep Blue", desarrollada por IBM (International Business Machines), había ganado una competencia virtual de ajedrez al entonces campeón mundial de ajedrez, Garry Kasparov.

La noticia me hizo pensar en lo interesante y emocionante que sería el mundo de la tecnología, pero francamente estaba convencida que nos encontrábamos a años luz de aquello que acontecía en el primer mundo.

Encontrándome en el rol de residente para ese entonces, solo contábamos con una computadora para cargar los datos de las historias clínicas, que, por ese entonces, eran archivos físicos en papel.

Lejos estábamos de pensar que una computadora pudiera realizar tareas cotidianas reemplazando a un humano, "*Ciencia ficción del mejor cine de Hollywood*". A pesar de mi percepción de asombro, esto parece haber sido el puntapié inicial por el cual comencé a interesarme en inteligencia artificial.

¿Pero qué es exactamente la inteligencia artificial (IA)? Para definir el término IA se han propuesto varias definiciones. En lo personal prefiero ubicarme en el punto de vista de sistemas de información, que la describe como *“la habilidad de los programas informáticos para realizar actividades que normalmente requieren de la inteligencia humana”*. Se define a la IA como una *capacidad de uso de algoritmo* capaz de relacionar datos generando un subproducto o resultado deseado. En mi experiencia en cuestión citó como ejemplo el Caso *Artemisia*, donde se ha entrenado a la red neuronal para evaluar la densidad mamaria mamográfica, siendo esta una herramienta de soporte en la decisión del médico radiólogo.

Algunas opiniones sobre el advenimiento de la IA en nuestro día a día son pesimistas ya que plantean un escenario incierto para la fuerza del trabajo y muy especialmente para algunas especialidades médicas. Esto, me motivó a concurrir a la presentación del libro del periodista Andrés Oppenheimer *“Sálvese quien pueda”*, donde aborda en uno de sus capítulos el supuesto de cómo la IA afectará el trabajo de los radiólogos. Recomiendo la Lectura de este libro a quienes les interese profundizar sobre el impacto de la IA en los distintos trabajos y cómo esta herramienta afectará nuestro modo de trabajo, que aspiracionalmente se verá mejorado.

Estamos viviendo una etapa en donde los cambios se dan a una velocidad exponencial. Klaus Schwab, fundador y director ejecutivo del foro económico mundial, fue el primero en llamar a esta nueva era de la IA, *“La cuarta revolución industrial”*.

La celeridad en la que la IA, la información y la tecnología de la Comunicación (TIC) vienen progresado en los últimos años, resulta asombroso. Nuevas tecnologías que parecían lejanas se están convirtiendo rápidamente en realidad.

Para familiarizarnos con la terminología que comenzaremos a leer en la literatura científica, no solo en el campo de la radiología, sino en otras especialidades médicas, también alcanzadas por la IA, propongo una suerte de *resumen* para su definición y alcance.

Es así como, la rama de la IA que se encarga que las máquinas aprendan de manera autónoma se conoce como Machine Learning (ML). El ML funciona alimentando un *algoritmo* con datos ingresantes, que arrastran observaciones retrospectivas, y construye un *modelo predictivo* el cual se nutre de *nuevas observaciones* no conocidas por el algoritmo, imitando de este modo, un proceso cognitivo humano.

El ML se engloba en un proceso más amplio conocido como «*minería de datos*» que incluye el mencionado acto de recopilación y limpieza de datos entrantes. Un ejemplo son las “neural networks”, utilizadas en ciencias biomédicas, que imitan el funcionamiento de las neuronas del cerebro.

Las redes neuronales en cuestión están a su vez, formadas por capas de variables interconectadas entre sí, que el algoritmo va calculando y ajustando mediante iteraciones (repeticiones). Cuando el número de capas y neuronas que forman una red neuronal es muy complejo, hablamos de Deep Learning (DL). El término Deep (en inglés, *profundo*) hace referencia a redes de varias capas. Este tipo de redes neuronales, suelen ofrecer muy buenos resultados, pero para ello necesitan normalmente una gran cantidad de datos de entrada. Este universo de datos es lo que se conoce como *Big Data*.

El proceso de aprendizaje automático que propone la IA es en cierto sentido similar al de los modelos matemáticos de regresión tradicionales, en los cuales hay un resultado, covariables y una función estadística que une a ambos. No obstante, donde el aprendizaje automático encuentra su esplendor, es en el manejo de un enorme número de predictores que se combinan de manera no lineal y altamente interactiva. Esta capacidad, nos permite utilizar nuevos tipos de datos, cuyo gran volumen o complejidad hubiera resultado imposible de aseguir en tiempos pasados.

En el Congreso Internacional de la Sociedad Americana de Radiología del año 2017, el profesor Curits Langlotz radiólogo de Stanford, en una conferencia plenaria respondió a la pregunta “¿La IA alguna vez reemplazará a los radiólogos?” *“la respuesta es no, pero los radiólogos que usan IA reemplazarán a los radiólogos que no lo hacen”*. Además, afirmó que *“Radiología fue un campo de alta tecnología desde el principio... “Vamos a aprender cómo implementarla clínicamente, cuando vale la pena usarla, y cuándo no debería ser usada.”*

En este discurso queda sintetizada la visión del Colegio Americano de Radiología sobre el rumbo del diagnóstico imagenológico a la luz de la IA. Es fundamental que nosotros los médicos nos involucremos en el aprendizaje sobre IA, ciencia de datos, para que podamos ser partícipes activos del desarrollo de los algoritmos, contar con las herramientas para poder discernir si realmente ese algoritmo será tan prometedor en la práctica diaria, como lo fue en el laboratorio. Ese conocimiento, junto con nuestra experiencia profesional, nos dará la sabiduría de poder discernir cuando implementarlo en la práctica clínica y cuándo no hacerlo.

Conociendo estas herramientas, será más fácil no dejarnos seducir y sucumbir ante *"el canto de sirenas"*, tal como ya nos sucedió cuando se impuso el diagnóstico asistido por computadora (CAD) en la práctica diagnóstica mamográfica.

El primer sistema CAD utilizado comercialmente (Image Checker M1000; R2 Technology, Los Altos, California, EE. UU.) fue aprobado en 1998 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de USA (FDA). La tecnología fue aclamada como revolucionaria, y las clínicas la adoptaron rápidamente. Para el año 2016, el 92% de las clínicas de los Estados Unidos contaban con CAD para la detección del cáncer de mama.

Pero una década después de su aprobación por la FDA, se demostró que los resultados no cumplían con lo esperado. No se encontró evidencia de que el CAD aplicado a la mamografía digital en la práctica diaria, mejore el rendimiento de la mamografía en la detección en ninguna medida de rendimiento o en cualquier subgrupo de mujeres. De hecho, la sensibilidad disminuyó en el subconjunto de radiólogos que interpretaron mamografías con CAD.

Pero ¿Por qué los radiólogos buscan constantemente en la tecnología un aliado? Entiendo que esta búsqueda responde principalmente, a la necesidad de llegar a un diagnóstico más certero y con reducción en el error. La interpretación de las imágenes no siempre es tarea sencilla, la misma, está cargada de dificultades, de variabilidad, dando lugar a omisiones o interpretaciones erróneas de un hallazgo.

Todas aquellas circunstancias que conlleven a una distracción humana, tal como exceso en la carga laboral, fatiga, múltiples tareas, o el ya conocido *síndrome del ojo contento*, donde el profesional se centra en un hallazgo, restando percepción sobre el resto del universo de la imagen que eventualmente contendría otra información relevante. Aquí, es donde reside el potencial de la herramienta IA, que no conoce fatigas humanas de ningún orden.

En Argentina, como en Estados Unidos, un médico solo es quien interpreta las mamografías, mientras que en la mayoría de los países de Europa y Asia son 2 radiólogos quienes interpretan una mamografía (sistema de doble lectura). En el escenario de lectura única, las tasas de falsos negativos oscilan entre 10% y 30%, y las tasas de falsos positivos son tales, que el 49% de las mujeres examinadas anualmente durante 10 años experimentarán al menos 1 resultado de mamografía falso positivo.

Claramente, esta es una tarea que puede beneficiarse de la IA, y, de hecho, las aplicaciones de IA en el cáncer de mama componen el 12% del total de las aplicaciones de IA en radiología. La IA como una posible solución para reducir los errores, entrenada para encontrar anomalías (detección) y clasificar a las imágenes como normales o anormales (interpretación).

La capacidad de la IA de evaluar grandes volúmenes de datos permitirá mejorar el flujo de trabajo, aliviando la carga del médico, con más tiempo para dedicar en la consulta del paciente, y a su actividad académica.

No me quedan dudas que, si logramos combinar la IA con el expertise del médico interviniente, y un acabado conocimiento de la historia clínica individual del paciente, ello nos conducirá a mejorar la eficacia del resultado en beneficio del paciente.

Otro objetivo a corto plazo de la IA, utilizando su capacidad predictiva, es discriminar grupos de pacientes que requerirán un screening distinto al que hoy conocemos. Si logramos con la IA analizar grandes volúmenes de registros médicos poblacionales, podremos discriminar distintos grupos de riesgo y aplicar programas de screening que se adapten a su riesgo (o que se adapten a cada caso particular). Tendremos así la posibilidad de identificar qué población será la que tenga más chances de desarrollar un carcinoma de intervalo.

El conocimiento en medicina, se duplica cada 5 años, lo que hace imperioso dotarlo de herramientas digitales que permitan dar soporte a los profesionales en la toma de decisiones clínicas, para mejorar la eficiencia y eficacia en su trabajo.

Es esta, una oportunidad histórica para disminuir la desigualdad en el acceso al diagnóstico y tratamiento, ya que, la IA podría ser muy útil como *segundo lector*, experimentado beneficio en aquellos países donde el número de especialistas en diagnóstico mamario es reducido.

Pero como bien dice el refrán, “*no todo lo que brilla es oro*” y la IA no escapa a ello, es necesario poner la IA en agenda y debatir sobre los nuevos riesgos y peligros que implica su aplicación en medicina.

Existe el riesgo de “*sesgo de automatización*”, lo que significa que los humanos confíen completamente en el trabajo de una máquina, en lugar de aplicar su propio juicio crítico, y esto abra eventualmente, el abanico de posibilidades de correlaciones espurias.

Es necesario la concurrencia e inclusión de pautas clínicas, marcos legales y valoraciones bioéticos sobre su uso y consecuencias. Asimismo, es deseable establecer cómo se manejarán los datos, cómo se custodiará la confidencialidad del paciente, cómo se mantendrá la transparencia y como fue el modo de acceso a la obtención de esos datos.

Privacidad, Responsabilidad, Seguridad, Transparencia, Equidad y No Discriminación, son requisitos fundamentales que deberá cumplir una IA ética y respetuosa de los derechos y valores humanos.

Los médicos deberemos ser competentes para comprender las limitaciones y los riesgos, así como los beneficios potenciales de la IA, y siempre recordar las 3 preguntas de oro que deberemos formular al evaluar los algoritmos de la IA destinados a mejorar el diagnóstico mamario que son:

1- ¿El algoritmo ha aprendido lo suficiente?

2- ¿Está optimizado para la implementación?

3- ¿Es preciso como para ser implementado en todos los entornos y pacientes?

El reciente estudio publicado DREAM Challenge donde participaron 126 equipos de expertos en imágenes mamarias e IA de 44 países, que utilizaron 1.2 millones de imágenes que representan 310.827 exámenes mamográficos, es hasta el momento el estudio más objetivo y riguroso del rendimiento de IA (Deep Learning) para la interpretación de mamografía en diagnóstico de cáncer. A pesar de contar con una increíble cantidad de recursos, podría decirse con los mejores equipos de inteligencia artificial del mundo, al momento, los algoritmos no pudieron superar a los radiólogos. ¿Pero... serán estos resultados definitivos? Muy probablemente no, a la luz de los resultados de las investigaciones, la IA, Big Data y automatización, son apenas tres de los múltiples ejes que transformarán el cuidado de la salud en los próximos años.

En lo personal en mi carácter de Jefa de la Sección Diagnóstico e Intervencionismo Mamario del Hospital Italiano de Buenos Aires, participo del Programa de Inteligencia Artificial en Salud (PIASHIBA) que tiene base en el Departamento de Informática en Salud. Es un equipo interdisciplinario compuesto por: bioingenieros, implementadores, ingenieros, desarrolladores y médicos. Hemos desarrollado una red neuronal que bautizamos *Artemisia* para dar soporte al médico en la

evaluación de la densidad mamaria.

El trabajar codo a codo con ellos, me permitió vislumbrar que, para poder efectuar estos desarrollos es necesario un gran trabajo transdisciplinario, donde cada actor involucrado es un eslabón fundamental para que la IA funcione.

Para el aprendizaje que debió realizar nuestra red neuronal *Artemisia*, utilizamos 10.229 imágenes mamográficas, balanceadas entre las 4 categorías de densidad mamaria pertenecientes a estudios mamográficos realizados en nuestro hospital durante los años 2017 y 2018. Estas imágenes se distribuyeron para cada una de las fases del desarrollo: entrenamiento, fase validación, y testeo. Con nuestra red neural hemos obtenido una sensibilidad del 83,2%, Especificidad del 88,4 %, VPP: 83,2%, VPN: 88,4% y Agreement del 88,4% para la distinción entre patrones mamográficos densos y no densos. Actualmente Artemisia, está integrada a nuestro flujo de trabajo y nos brinda soporte en la categorización de la densidad mamográfica.

Es en el mismo devenir del desarrollo de este editorial, que confirmé, sin temor a equivocarme, que la IA ha aportado al Diagnóstico Mamario un *plus* significativo y beneficioso, tanto para el equipo profesional, como para la persona del paciente. En mi caso particular, celebró la llegada de esta herramienta innovadora que ha venido para quedar.

Karina Pesce MD PhD

Mastóloga Universitaria, Experta Universitaria en Imágenes Mamarias.

Doctora en Medicina.

Magister en Gestión de Centros Sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

Lehman CD, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Tosteson AN, Miglioretti DL; Breast Cancer Surveillance Consortium Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography with and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1828-37. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5231.

Wadhwa A, Sullivan JR, Gonyo MB. Missed breast cancer: what can we learn? *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016;45(6):402-419. doi:10.1067/j.cpradiol.2016.03.

Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening deci-

sions. *JAMA.* 2014;311(13):1327-1335. doi:10.1001/jama.2014.1398.

Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, et al; DM DREAM Consortium. Evaluation of combined artificial intelligence and radiologist assessment to interpret screening mammograms. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200265. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0265.

Conferencia Plenaria del Profesor Curits Langlotz Congreso Internacional de Radiología RSNA de la Sociedad Americana de Radiología del año 2017.

Andrés Oppenheimer “Sálvese quien pueda”.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos médico legales en mastología.

Demora en el diagnóstico de cáncer de mama como motivo de conflicto legal.

*Dr. Pablo A. García,**

*Dra. Lorena Carceller***

RESUMEN

Pocas situaciones generan mayor angustia en el profesional médico como la de recibir una demanda por mala praxis.

Los reclamos medico legales en cáncer de mama están centrados, de acuerdo a la mayor parte de la bibliografía internacional, en el **retraso en el diagnóstico de cáncer de mama**, si bien existen reclamos legales en el ámbito del tratamiento, estos son menos frecuentes.

En EEUU la primera causa de juicios por mala praxis son los daños obstétricos, y la segunda causa es el retraso en el diagnóstico de la patología oncológica, estando en primer lugar el cáncer de mama; el riesgo de reclamo médico legal se calcula en 1/1000 canceres de mama; no hay estadísticas fiables en nuestro país pero extrapolando estos resultados seria esperable unas 20 demandas anuales.

El perfil de riesgo es una paciente joven, premenopausica, con una masa autopercibida que es subestimada en la consulta clínica y/o por los estudios por imágenes.

Una **buena relación médico-paciente y una correcta documentación de la historia clínica** es la mejor prevención, trabajando en forma normatizada y de acuerdo a guías nacionales e internacionales.

Fomentar el **trabajo en equipo y la formación de Unidades de Mastología** en las instituciones es una forma de trabajo multidisciplinario que resulta en beneficio tanto de la paciente como de los profesionales.

*Especialista en Mastología y Medicina Legal.
Jefe de Servicio Ginecología Hospital Interzonal de Agudos (HIGA) de Mar del Plata.

** Especialista en Ginecología.
Instructora de Residentes Ginecología HIGA
Mar del Plata.
Unidad de Mastología HIGA Mar del Plata.

Palabras clave

Demanda, malpraxis, cáncer, mama, medicolegales.

ABSTRACT

There are few situations can generate distress for medical professionals like receiving a malpractice lawsuit.

Medico legal issues in breast cancer are focused, according to the most international bibliography, on **the delay in diagnosis of breast cancer**. Even though legal claims exist concerning about treatment, those are less frequent.

In USA, obstetric damages are the first cause of malpractice lawsuit and the second one is the delay in diagnosis of oncological pathology being the breast cancer at the first place. The risk of legal medical claim is calculated at 1/1000 breast cancers. There are no reliable statistic in our country but extrapolating these results, it would be expected around 20 demands per year.

The risk profile is a young premenopausal patient with a breast mass self-perceived which is underrated by the doctor or imaging studies.

A good doctor patient relationship and an accurate report in medical records is the best prevention, working in a standardized way according to international and national guides.

We must persuit to encourage **teamwork and Mastology Units organisation** over all institutions is a multidisciplinary way of working to reach the patients benefit as well as professionals.

Keywords

Malpractice lawsuit, breast cancer, medicolegal issues prevention.

INTRODUCCIÓN

Pocas situaciones generan mayor angustia en el profesional médico que recibir una demanda por mala praxis.

Según los principios de Bioética los médicos debemos aplicar la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía y la justicia; y generalmente somos cuestionados desde un punto de vista culposo (no intencional), y acusados de impericia, negligencia o imprudencia

muchas veces sin bases sólidas, en la que al finalizar el proceso en la mayoría de los casos es corroborado nuestro actuar idóneo, pero el proceso en sí, en general de años en nuestro medio, es el verdadero castigo y que influye en la atención de nuestros pacientes.^{1,2}

Los litigios medico legales se suelen producir en la práctica por la demanda que presenta un paciente o sus familiares a través de sus abogados contra un médico que no ha conseguido el resultado esperado, algunas veces porque no se ha actuado bien (malapraxis sancionable) o porque ha cometido un error (muchas veces no imputable) o porque se han producido situaciones imprevisibles no controlables o evoluciones no esperadas de la enfermedad o porque las expectativas que se tenían estaban por encima de los resultados que se podían esperar.^{1,2,3}

El interés en tratar este tema radica en que los juristas y los pacientes entiendan que en medicina y en cáncer de mama en concreto, hay muchas situaciones que no se acoplan a normas estandarizadas ni a resultados preestablecidos.

Por otra parte, a pesar de las terapéuticas actualmente exitosas para muchas condiciones previamente fatales, la mayoría de las pacientes piensa que un diagnóstico de cáncer es una sentencia de muerte o al menos una disminución de la expectativa de vida.⁴

También existen condiciones que llevan a un incremento de situaciones de disconformidad y rechazo como son la *gravedad* (las pacientes siguen percibiendo al cáncer de mama como una enfermedad grave por lo que toda demora en el diagnóstico y/o tratamiento será fuente de conflicto); la *incertidumbre* en los resultados de las distintas medidas terapéuticas (cuando no son los esperados es común que cuestionen al médico, planteándolas como equivocadas); la *edad de aparición* (mayor rechazo a la enfermedad y a la muerte en pacientes jóvenes); las *mutilaciones* (pese a los avances en el tratamiento quirúrgico muchas técnicas empleadas llevan a la mutilación y como consecuencia una discapacidad con afectación psíquica) y la *estética* (la cirugía en la mama con o sin reconstrucción supone una alteración estética tanto individual como social).^{1,4,5}

Una etapa del proceso de asimilación de la enfermedad es la ira, y este enojo con frecuencia se transfiere a los proveedores de atención médica; y en especial si se cree que el origen de su mal o su pronóstico está asociado a una negligencia médica, esta negligencia percibida muchas veces es el motivo de inicio de un juicio de mala praxis.^{2,6,7}

La patología mamaria es un área que agrupa a un conjunto de especialidades médicas (Mastología, Diagnóstico por Imágenes, Oncología, Anatomía Patológica, Cirugía Plástica, Radiología, Psicooncología, Psiquiatría, etc.) en el que se plantean cada día con mayor frecuencia diversos conflictos medico legales.

La innovación tecnológica tanto en el diagnóstico por imágenes, la genética y las técnicas quirúrgicas obliga a los profesionales a una continua actualización en el manejo de esta patología, basándose en conductas adecuadas con la mayor evidencia, acorde a las guías actualizadas de las sociedades científicas de la especialidad, (aunque en muchos casos las normas no coinciden entre sí) y debemos trabajar para evitar que el paciente sufra una disminución en su oportunidad de curación.^{1,2,8}

Los reclamos médico legales en cáncer de mama están centrados de acuerdo a la mayor parte de la bibliografía internacional en el **retraso en el diagnóstico de cáncer de mama**, si bien existen reclamos legales en el ámbito del tratamiento, estos son menos frecuentes.^{3,4,9}

A continuación, describiré los principales reclamos legales en patología mamaria, ejemplos de situaciones clínicas y pautas para tratar de evitarlos.

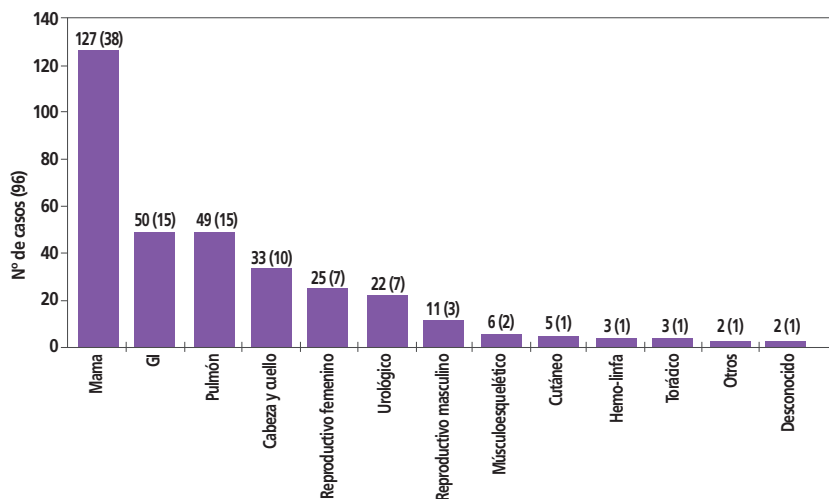
Epidemiología

La bibliografía sobre estadística en demandas de mala praxis es escasa y se basan en causas que han llegado a los estrados judiciales, no contemplando los arreglos extrajudiciales por lo que probablemente esté subestimada.

Dentro de la medicina actual, se ha dejado cada vez más de lado la antigua tendencia o creencia de que la medicina se trataba únicamente del compendio de experiencias o vivencias que había tenido el médico a lo largo de su trayectoria como profesional, siendo reemplazada esta creencia por la tendencia de ejercer lo que se denomina “medicina basada en la evidencia”, mediante la cual se emplea como referencia médica aquellos factores, eventos o circunstancias que han sido probadas bajo un adecuado método científico libre de posibles vicios de subjetividad.^{1,8,10}

No hay datos estadísticos nacionales, y la mayoría encontrada es en la literatura anglosajona.

Figura 1. Distribución de frecuencias de diagnóstico tardío de cáncer sobre 338 casos.



La Figura 1 muestra la distribución de frecuencias de diagnóstico tardío de cáncer sobre 338 casos. Cuatro sitios representan alrededor del 80% (259/338 [77%]) de las demandas contra médicos: Mama (N=127[38%]), Gastrointestinal (n=51[15%]), pulmón (n=50[15%]) y cabeza y cuello n=33[10%]).

Datos y figura tomados de Kern, K, 2000).

En EEUU el 90% de los tocoginecólogos son demandados al menos una vez en su carrera; aunque el 60% de los casos fue descartada mala praxis.^{8,11}

La primera causa son los daños obstétricos, y la segunda causa es el retraso en el diagnóstico de la patología oncológica, estando en primer lugar el cáncer de mama (figura 1).⁸

Las aseguradoras en EEUU pagan más dinero por casos de cáncer de mama que cualquier otra enfermedad o afección, a excepción de los casos de daño neurológico obstétrico.

El promedio pagado en EEUU por reclamo en cáncer de mama fue de u\$s 207.000, siendo los valores indemnizatorios mayores cuanto más joven la mujer y mayor el tiempo hasta el diagnóstico.

El 71% de lo indemnizado fue a mujeres menores de 50 años con un diagnóstico tardío de cáncer de mama.

El retraso medio en el diagnóstico es de 12 a 14 meses, y fue la principal causa de demanda.

Los profesionales más demandados hasta comienzo de este siglo en patología mamaria eran los radiólogos, basado en la interpretación y registro de los resultados de las mamografías; esta situación llevo a una mejor estandarización de los informes mamarios con el desarrollo del BreastImaging - Report and Data base System (BI-RADS), mejora en la tecnología de los equipos y mayores posibilidades diagnósticas con la incorporación de otros métodos diagnósticos como la ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN).^{6,12,13}

Actualmente los médicos más demandados son los toco ginecólogos (40%), médicos de familia (30%), cirujanos (15%) y especialistas en diagnóstico por imágenes (15%).

El riesgo estimado de demandas por atraso en el diagnóstico, según un estudio sueco, es de 1/1000 diagnósticos de cáncer de mama detectados. De la totalidad de los reclamos se consideró que en un 25% el retraso había tenido un impacto en la sobrevivencia de las pacientes.¹⁰

En nuestro país se detectan 20.000 casos nuevos de cáncer de mama por año, extrapolando esta cifra y teniendo en cuenta variaciones socioculturales y de litigiosidad, serían aproximadamente 20 demandas anuales en casos de pacientes con cáncer de mama.

La precisión diagnóstica se hace más favorable en los últimos años dado el avance tecnológico en las imágenes y otros estudios complementarios, si bien esto no se ve reflejado en una disminución en el número de demandas.^{7,11}

Es posible que la realidad en nuestro país no sea tan extrema en relación a la litigiosidad asociada a la patología mamaria pero la falta de estadística no puede hacernos pensar que estamos tan lejos de esta situación.

Desarrollo

La falla o la demora en el diagnóstico de cáncer de mama es la mayor fuente de litigio en patología mamaria.

El cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuente entre las mujeres. Sin embargo, a veces, por muchas pruebas que se hayan realizado, su detección es prácticamente imposible. Por ello, "el retraso en el diagnóstico" no implica siempre un quiebre de la "lexartis"^{1,2}

Además el aumento en su incidencia hace prever que las demandas también aumenten.

El riesgo de sufrir un cáncer de mama en vida de una mujer es de una en ocho (12%) en la población general.^{2,3,14}

La mama es un órgano externo, fácilmente accesible para la inspección, palpación, diagnóstico por imagen y biopsia. El tamizaje es promovido por los medios de comunicación, todo ello muchas veces crea una expectativa en la mujer de que el cáncer de mama es de diagnóstico temprano, tratamiento rápido, desfiguración física mínima y completa recuperación.

Estadísticamente 1/3 de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fallecen de la enfermedad (182000 casos con 41000 muertes en EEUU / 20.000 casos con 6.000 muertes en Argentina) por lo que cuando esa irreal expectativa de la mujer no se cumple las mujeres se asustan, se enojan, y son más inquisitivas; y con demasiada frecuencia los abogados en vez de los médicos proporcionan respuestas a sus preguntas.⁴

Hechos físicos encontrados PIAA, 2002	Nº Reclamaciones	% Demandantes
Masa palpable	265	58,9 %
Dolor en la mama	73	58,9 %
Hoyos en la piel	53	58,9 %
Examen de mama no realizado	41	58,9 %
Dolor en la palpitación	31	58,9 %
Retracción del pezón	29	58,9 %
Sangrado/secreción del pezón	23	58,9 %
Nódulos palpables	22	58,9 %
Decoloración de la piel	12	58,9 %

El 80% de las demandas iniciadas por no diagnosticar un cáncer de mama fue después de una mamografía negativa o equívoca y en la mayoría de las veces había una consulta previa refiriendo un auto hallazgo en la mama que fue minimizado, como vemos en la tabla.⁸

El 68% de las demandantes eran menores de 50 años y representan el pago del 78% del total de las indemnizaciones; y dichos pagos eran un 63% más elevada que en mujeres posmenopáusicas.

El perfil de riesgo de retraso en el diagnóstico se produce habitualmente en mujeres jóvenes de 40 a 50 años, con una queja de masa autodescubierta, que no se considera estudiar con diagnósticos por imágenes o que la mamografía es informada como normal o enfermedad fibroquística.^{6, 8, 13}

El estado pre y perimenopáusico hace pensar la menor probabilidad de presentar la enfermedad; además el cáncer de mama se suele detectar peor en mujeres jóvenes debido al tejido mamario más denso. Estos dos factores (edad y densidad mamaria) suele influir en que los médicos subestimen los síntomas referidos por la paciente.^{6, 8, 13}

La sensibilidad de la mamografía es del 85% con un 15% de falsos negativos, que se incrementa hasta un 30% en las mamas densas por lo tanto deberíamos considerar realizar estudios complementarios y seguimiento en aquellos casos donde la paciente refiere un síntoma aunque no se relacione con el carcinoma y/o realizar una derivación oportuna al especialista en Mastología, contemplando utilizar otros métodos complementarios, de gran desarrollo en los últimos años como la ecografía mamaria o la resonancia magnética.^{3, 11, 12, 15}

Por diversas razones, entre ellas una actitud paternalista, los médicos tienden a minimizar los hallazgos realizados por la propia paciente, sin tener en cuenta que son ellas las que mejor conocen sus mamas, y aunque es cierto que en las mujeres jóvenes el examen es más dificultoso por las características de las mamas y los cambios cíclicos hormonales, no debe minimizarse la referencia del paciente.

En todos los casos resulta esencial que los médicos hagan un seguimiento de sus pacientes hasta que se descarte malignidad.

Ya es práctica habitual, y obligatorio por ley en varios estados de EEUU, que el especialista de imágenes informe la densidad mamaria en la mamografía, sugiriendo realizar estudios adicionales en caso de considerarlo necesario.^{3,11,12,15}

Todos los síntomas deben ser tenidos en cuenta y por si solo la edad joven y la presencia de dolor no deben ser minimizados, aunque no sean indicadores estándar de la enfermedad.

Si la paciente hace referencia a una auto palpación de masa y el médico no la detecta, debe recitarla fuera del periodo menstrual volver a examinarla y promover el autoexamen, y agotar los procedimientos diagnósticos.^{1,3,6,10}

No se debe minimizar los factores de riesgo, aunque es claro que dichos factores son de mayor importancia en la valoración poblacional, no carece de importancia en el paciente individual.

El médico debe valorar antecedentes personales y familiares (hiperplasia, papilomas, nuliparidad, lactancia, ventana estrogénica, obesidad, terapia hormonal, etc.)

Existe evidencia que una demora de más de tres meses en el diagnóstico tiene un impacto negativo en la sobrevida, sin embargo también se sabe que un tumor tarda aproximadamente un año y medio en pasar de 1 a 2 cm, y un tiempo más prolongado si la lesión se diagnostica sin masa (ej. microcalcificaciones), habiendo muchas variaciones biológicas individuales según la agresividad del tumor (Ej. triple negativo), estado del huésped, etc. por lo que a los peritos y jueces les dificulta sopesar la pérdida de chance en el caso de litigio.^{3,6,7}

No solo se contempla la pérdida de chance en relación a la sobrevida sino que el retraso puede motivar mayores intervenciones quirúrgicas (mastectomía en vez de cirugía conservadora) o tratamientos más agresivos con efectos adversos (Ej. quimioterapia)^{3,6,7}

Los tumores malignos tienen varios años de evolución cuando son diagnosticados por lo que un retraso diagnóstico no tiene que conducir necesariamente a una reducción de la sobrevida, sin embargo, **la tendencia de los jueces es hacia la reparación económica de la demora.**⁶

Los aportes de nuevas tecnologías nos hacen lidiar cada vez con más frecuencia con imágenes no palpables como las microcalcificaciones,

que conforman una situación de riesgo médico legal que confronta la siempre compleja teoría jurídica de la pérdida de oportunidad.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 40 años que se detecta una tumoración durante el autoexamen mamario. Se dirige para una mamografía de detección gratuita, que según el informe fue negativa. En una visita posterior al consultorio, el ginecólogo de la mujer, que había recibido una copia del informe, le examinó los senos sin palpar ninguna masa y la citó en 6 meses. En la siguiente visita, la mujer le dijo al ginecólogo que el bulto había aumentado de tamaño, pero este aún no podía detectarlo en el examen y no recomendó otros medios de diagnóstico ni ofreció una derivación. Cuatro meses después, la mujer fue a otro médico que logró palpar la tumoración y solicitó otra mamografía que reveló una masa sospechosa. Se le realizó una biopsia que fue positiva para malignidad, y la mujer posteriormente se sometió a mastectomía y radioterapia.

Ella demandó al primer radiólogo, quien llegó a un arreglo extrajudicial, y al primer ginecólogo. El tribunal resolvió una indemnización de u\$s 450,000 contra el primer ginecólogo.⁸

Caso 2

Mujer de 30 años consulta a su ginecólogo por tumoración en una mama. Al examen el médico la tranquiliza diciéndole que es displasia mamaria y que volviera si había cambios. Nueve meses después, la paciente regresa con una tumoración más grande y con cambio de forma. Se le realiza una biopsia que fue positiva para cáncer. Aproximadamente 3,5 años después, se desarrollaron metástasis hepáticas.

Un jurado encontró al ginecólogo negligente y le otorgó al demandante U\$s 1,9 millones. La mujer murió poco después a los 41 años de edad.⁸

Caso 3

Es un caso citado en Massachusetts donde una mujer de 42 años encontró un bulto en su mama derecha. Una mamografía reciente (tomada 2 meses antes) había sido informada como negativa. Debido

a que su abuela materna había muerto por cáncer de mama, ella consultó con su médico quien confirmó el hallazgo clínico. Él ordenó otra mamografía. El radiólogo leyó el estudio repetido como negativo, y el médico de la mujer le aseguró a la paciente que no tenía razón en preocuparse. Ella solicitó otra mamografía en 3 meses, pero el médico insistió en que esperara 6 meses y no recomendó una evaluación adicional. Para entonces, la forma del bulto había cambiado. La mujer vio otro médico que ordenó una biopsia, que fue positiva. La paciente fue sometida a un mastectomía y quimioterapia adyuvante.

Un jurado le otorgó U\$s 600.000 en compensación.⁸

En estos casos reales de la literatura americana se hace evidente que los signos referidos fueron minimizados en la consulta.

La triada de riesgo es una **mujer joven** que se palpa una **masa** auto-descubierta, y que tras la evaluación clínica o mamografía informada como **normal** o enfermedad fibroquística presenta meses después una lesión maligna de la mama que traslada su **reclamo a la pérdida de oportunidad, si se comprueba que se produjo un retraso en el diagnóstico.**^{1,3,6,8}

En estos casos es fundamental el análisis pericial del caso, que debería hacerse con profesionales médicos expertos en patología mamaria, lo que no sucede en la mayoría de los casos en nuestro medio judicial.

¿CÓMO PREVENIR LA DEMANDA POR MALA PRAXIS?

Parte de la doctrina entiende por **tratamiento médico: “la acción beneficiosa para la salud de la persona ejercida sobre el cuerpo”**, incluyendo la curación de las enfermedades, la ayuda al parto, el tratamiento preventivo o profiláctico, el diagnóstico, la mitigación del dolor y la retardación de los efectos destructores”.

Para otro sector doctrinal el tratamiento médico quirúrgico se considera **“aquella modificación del organismo ejecutada según las normas indicadas por la ciencia, para mejorar la salud física o psíquica de la persona o la belleza de la misma”**.¹⁰

Esta no excluye la exploración, la prescripción de un régimen de vida ni el tratamiento psiquiátrico, que se consideran también actos médicos.¹⁰

El principal objetivo como mastólogos es el **cuidado de la salud de la**

mujer descartando con todos los medios disponibles a nuestro alcance la posibilidad de un cáncer de mama; y en el caso de médicos generalistas o toco ginecólogos la derivación oportuna al especialista ante una duda diagnóstica recordando siempre el **principio jurídico de la obligación de medios y no de resultados**, y en ese aspecto la jurisprudencia es homogénea.^{2,3,6,10}

Es fundamental, como en el resto de la práctica médica, una buena relación médico-paciente, en donde ella sienta que el médico comprende la preocupación ante un hallazgo mamario, que es tomada en serio y que se le realizan las correspondientes recomendaciones.

Es fundamental la fluidez en la comunicación entre el toco ginecólogo o mastólogo con el radiólogo; la confianza mutua y la permanente consulta ante dudas diagnósticas o disociación clínico/imagenológicas son en beneficio de la paciente y de los profesionales.^{3,12,16}

Se debe evitar la consulta “de pasillo”, donde se observa un informe de mamográfico aparentemente normal, sin tener presente la historia clínica previa con los hallazgos clínicos, o peor aún, sin haber realizado el examen mamario (12% de las demandas referían que la paciente no había sido revisada).⁸

Asimismo, el mastólogo o toco ginecólogo **no debe leer solo el informe** y tomar conducta, sin ver las imágenes mamográficas, ya que es cada vez más habitual que estas imágenes estén en soporte electrónico (CD, web, etc.) y no impresas.⁷

Se debe ser muy cuidadoso con las consultas por medios electrónicos (Mail, Whatsapp, Messenger, etc.) cada vez más frecuentes, que NUNCA deben reemplazar la consulta presencial y el examen físico; además de tener en cuenta que todo lo que informemos por estos medios puede ser utilizado como prueba en contra en un futuro litigio y además este tipo de consultas en general no son cubiertas por las compañías de seguro ante un reclamo.

Estas sugerencias pueden resultar obvias para muchos especialistas, pero se ven cada vez con más frecuencia en los juicios de mala praxis, en donde la sobrecarga laboral sobre los médicos influye negativamente en la calidad de la atención.

Nadie está exento de un reclamo, a pesar de una correcta atención, en caso que se diagnostique un cáncer de mama y se presente una demanda por no haber realizado un diagnóstico oportuno. La mejor defensa del médico es demostrar que los motivos de consulta fueron considerados, fue seguido de un plan diagnóstico y eventualmente de tratamiento y/o seguimiento basado en guías científicamente avaladas.^{1,6,7}

Es fundamental que todo quede registrado en forma completa en la historia clínica, incluido el periodo en que se cita a control a la paciente.

Es fundamental para reducir la litigiosidad aumentar la satisfacción del paciente con la adecuada atención ya que los estudios demuestran un vínculo directo entre el litigio y la mala relación médico paciente.

El estilo de comunicación utilizado afecta directamente la forma en que el paciente percibe al médico y también influye en su decisión de iniciar el litigio.

Una de las técnicas de comunicación más básicas es escuchar a las pacientes ya que conocen sus cuerpos y necesitan ser escuchadas, es importante promover la participación en la consulta y no minimizar sus preocupaciones y hallazgos, con un modelo paternalista ya perimido.^{2,7}

El modelo debe ayudar a promover la participación del paciente y a una toma de decisiones compartidas, teniendo en cuenta que un muy alto porcentaje de demandas son por auto palpación de masa en la mama que no fueron correctamente valoradas y finalizaron siendo carcinomas.

Es imposible diagnosticar el cáncer de mama con un 100% de precisión, todos los estudios complementarios tienen un margen de error, tanto falsos positivos como negativos, la paciente tiene que comprender esto; y dispuestos todos los medios a nuestro alcance la falla diagnóstica es impredecible e inevitable y forma parte del porcentaje de riesgo que asume cualquier paciente ante un diagnóstico o práctica en una ciencia no exacta como la medicina.

Un hecho observado frecuentemente en las demandas es la falta de documentación de lo realizado, es fundamental dejar todo documentado en la historia clínica, que es sin duda nuestra mejor defensa ante un litigio.^{6,7}

Son muy útiles las “listas de verificación” con todos los pasos de diagnóstico y seguimiento de cada paciente que ayuda a mostrar consistencia en el cuidado de la paciente y a documentar todos los pasos.^{1,3,6}

Excede el propósito de este artículo desarrollar los algoritmos diagnósticos y de tratamiento, pero a modo de ejemplo en la lista de verificación que llenamos en la paciente que consulta por patología mamaria no debe faltar:

- Anamnesis completa. Evaluación de riesgo.

- Ex mamario y axilar. Examen físico.
- Educación sobre cuidado de las mamas y valor del autoexamen.
- Solicitud de estudios complementarios mamarios.
- Evaluación de la coincidencia o no entre los hallazgos clínicos e imagenológicos.
- Si requiere seguimiento anual (Ej. BIRADS 1 o 2) o semestral (BIRADS 3), informar a la paciente y dejar asentado en la historia clínica cuando se la vuelve a citar.
- Indicar otros métodos diagnósticos (Ej BIRADS 4 y 5).
- Dejar asentado en la historia clínica las interconsultas y tratamientos propuestos.
- En lo posible, citar a la paciente si no concurre con los resultados de los estudios o al seguimiento, pero debe ser la paciente la responsable de concurrir, y no asumir nosotros la responsabilidad del aviso (posibilidad de olvido, trabas burocráticas, sobrecarga de trabajo, etc.)
- Ofrecer una interconsulta con el especialista en patología mamaria ante cualquier duda del paciente (Ej. persistencia de un síntoma con evaluación médica y por imágenes negativa.)

Es importante para el mastólogo tener un centro de referencia en imágenes mamarias, con especialistas de confianza que pueden estar en la misma institución o extra muro, pero con una afinada interdependencia, y sería ideal trabajar juntos en la lista de verificación del paciente.^{12,13,16}

Una forma de trabajo que se aproxima al ideal es la conformación en los lugares de trabajo de "Unidades de Mastología", de acuerdo a las normativas de la Sociedad Argentina de Mastología, que es una forma de trabajo interdisciplinario en patología mamaria (reglamento para conformar dichas unidades: www.samas.org.ar/index.php/emc/unidades-de-mastologia).¹⁴

Una de los principales motivos del paciente para demandar es la actitud de los colegas, que como describe la literatura, uno de cada tres médicos insinúa o declara que las asistencias de otros colegas fue inadecuada con comentarios peyorativos y/o despectivos del segundo médico que atiende al paciente; si es aceptable la sana discrepancia entre colegas que favorece una mayor amplitud de posibilidades diagnósticas y terapéuticas (deber ético).^{2,7}

EL MASTÓLOGO O EL TOCO GINECÓLOGO ANTE LAS GUÍAS DE TAMIZAJE MAMARIO:

Existen actualmente diversas guías de tamizaje mamario, y las mismas no coinciden entre sí en sus recomendaciones del grupo etario y periodicidad de los estudios.⁵

Aunque existe un abanico de posibilidades clínicamente validas dadas por una amplia gama de opciones respaldado por instituciones serias, estas opciones paradójicamente pueden dejar a los médicos más expuestos a reclamos por negligencia.

Estas discrepancias ocurren en la mayoría de los países y el nuestro no es la excepción; las normativas de la Sociedad Argentina de Mastología coincidentes con la National Comprehensive Cancer Network, American Cancer College y otras, indican mamografía anual a partir de los 40 años. El Instituto Nacional del Cáncer recomienda la realización de mamografía bianual de los 50 a los 69 años, en coincidencia con la U.S Preventive Task Force, la European Society of Breast y otras.^{5,14,17}

ORGANIZACIÓN	AÑO	RECOMENDACIÓN
National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017. ²⁶	2017	<ul style="list-style-type: none"> - Para mujeres asintomáticas y con examen físico negativo, de 40 años o más y con riesgo promedio, recomiendan mamografía de tamizaje anual (categoría 1). - Las mujeres que decidan realizar la mamografía deben ser aconsejadas sobre los potenciales beneficios, riesgos y limitaciones de la misma. - El panel de NCCN no establece un límite superior respecto de la edad. Sostiene que si la paciente posee severas co-morbilidades que limitan su expectativa de vida y por las cuales no se realizarían intervenciones basadas en los hallazgos de tamizaje, no recomendar tamizaje independientemente de la edad.
National Cancer Institute. Breast Cancer Screening. ²⁷	2017	<ul style="list-style-type: none"> - Basada en evidencia sólida, uno de los beneficios del tamizaje mamográfico es la reducción de la mortalidad. - Magnitud de efecto: En estudios randomizados controlados, para mujeres de 40-74 años, en el tamizaje mamográfico ha sido asociado a una reducción relativa de la mortalidad por cáncer de mama de 15 a 20%. El beneficio absoluto en mortalidad para mujeres tamizadas anualmente por 10 años es aproximadamente 1% en general, variando desde 4 por 10.000 mujeres que empiezan el tamizaje a los 40 años a 50 por 10.000 mujeres que lo empiezan a la edad de 50 años. - Basado en un seguimiento de 25 años de un estudio controlado randomizado (Canadian National Breast Screening Study -CNBSS-), hay incertidumbre acerca de la magnitud del beneficio de la mamografía actualmente.
U.S. Preventive Services Task Force. ³¹	2016	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres 40-49 años: La decisión de realizar tamizaje debería ser individualizada. - Mujeres 50-74 años: Tamizaje bienal recomendado. - Mujeres ≥ 75 años: Sin recomendación (evidencia insuficiente).

European Society of Breast Imaging. ²⁹	2017	<ul style="list-style-type: none"> - En forma prioritaria, recomiendan el tamizaje mamográfico bienal en mujeres con riesgo promedio, entre 50-69 años. - En segundo lugar, la extensión hasta los 73-75 años. - En tercer lugar, desde los 40-45 a los 49 en forma anual.
American College of Radiology. Appropriateness Criteria* Breast Cancer Screening. ³²	2016	<ul style="list-style-type: none"> - Tamizaje con mamografía anual desde los 40 años hasta los 74 años. - El tamizaje debería detenerse cuando la expectativa de vida es menor de 5 a 7 años debido a la edad o a co-morbilidades.
American Cancer Society. ³³	2015	<ul style="list-style-type: none"> - Las mujeres deberían tener la opción de realizar tamizaje anual entre 40 y 44 años (recomendación calificada). - Tamizaje regular desde los 45 años para mujeres con riesgo promedio (recomendación fuerte). - Mujeres entre 45-54 años deberían ser tamizadas anualmente (recomendación calificada). - Mujeres desde los 55 años deberían pasar a realizar tamizaje bienal o tener la oportunidad de continuar con el tamizaje anual (recomendación calificada). - El tamizaje debería continuar tanto tiempo como se encuentren en buen estado de salud y tengan una expectativa de vida de 10 años o más (recomendación calificada).

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, 2018

Un médico legítimamente puede preguntarse si solicitando la mamografía bianual no puede exponerse a un mayor riesgo de responsabilidad profesional, y si el aval de su actuación resistiría las acusaciones de negligencia en caso de retraso diagnóstico, a pesar del aval de las instituciones científicas.^{5,14,17}

Puede ser tentador razonar que el examen clínico y la mamografía más frecuentemente reduciría el riesgo de ser demandados, pero debe evaluarse también el mayor número de estudios, con mayor impacto psicológico y físico de las referencias, nuevos estudios o intervencionismo, así como el análisis costo/beneficio poblacional para el testeo anual con un beneficio marginal de la mamografía anual comparada con bianual.⁵

El médico debe documentar y comunicar claramente la justificación de su recomendación de cribado, y permitir la participación y preferencia de la paciente que ayuden al médico a elegir la mejor estrategia de detección para cada caso particular.¹⁸

Debe recordarse que estas recomendaciones son para tamizaje poblacional y políticas sanitarias; y que en la evaluación individual en el consultorio es el especialista, consensuado con el paciente, quien indica qué estudios y a qué intervalos lo solicita.

Así mismo cada institución y/o en las Unidades de Mastología deben normatizarse este y otros ítems que permitan un trabajo homogéneo para beneficio de la paciente.^{5,14,17}

Existen otras causas de demandas de mala praxis, además del retraso diagnóstico, pero esta es por lejos la principal causa de litigio. Las otras causas como las complicaciones del tratamiento, la implicancia legal de los test genéticos, las técnicas quirúrgicas con el advenimiento de la cirugía oncoplástica, serán motivo de futuros comunicaciones.

CONCLUSIONES

- El riesgo de recibir una demanda de mala praxis es hoy un elemento inherente a nuestra profesión, aun realizando nuestra tarea de acuerdo a la lexartis.
- El retraso en el diagnóstico es la causa más frecuente de demandas de mala praxis en patología mamaria.
- Una buena relación médico-paciente y una correcta documentación de la historia clínica es la mejor prevención.
- Lamentablemente la realidad en nuestro medio judicial de procesos extremadamente largos y en muchos casos falta de idoneidad de los peritos en la especialidad hacen muy incierto el resultado final, siendo el proceso el verdadero castigo para el profesional, culminando en la mayoría de los casos con la desestimación de la demanda.
- Fomentar el trabajo en equipo y la formación de Unidades de Mastología en las instituciones es una forma de trabajo multidisciplinario que resulta en beneficio tanto de la paciente como de los profesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santiago Delgado Bueno y Armando Tejerina. Medicina Legal en patología mamaria. Cap.: Malpraxis en patología mamaria. Ed Diaz de Santos. 2002. 255-284.
2. Santiago Delgado Bueno en Jornada REShE 2019. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/privada/-diagnosticar-tarde-un-cancer-de-mama-no-siempre-quiebra-la-lex-artis--3704>
3. Tejerina y cols. Cáncer de mama: aspectos de interés actual. Aspectos médico legales en cáncer de mama. Ed Aldemar. 2012. 349-373.
4. Ricardo de Lorenzo. Psicooncología. Aspectos legales en patología mamaria Bufete de Lorenzo Abogados. Asociación Española de Derecho Sanitario. Vol. 4, Núm. 2-3, 2007, pp. 499-518.
5. Allen Kachalia, MD, JD; Michelle M. Mello, JD, PhD. BreastCancerScreeningConflictingGuidelines and Medico-legalRisk. JAMA, June 26, 2013—Vol 309, No. 24
6. Carlos Sardinero-García y cols. Responsabilidad por pérdida de oportunidad asistencial en patología oncológica maligna en la medicina pública española. GacSanit. 2016;30(6):421–425.
7. José Antonio López, Ma Carmen López. Aspectos médico-legales y deontológicos del diagnóstico mamario. Radiología 2001;43(8):371-380.
8. Albert L. Strunk, JD, MD, FACOG, and Sharon Kenyon, RN, JD. Medico legal considerations in the diagnosis of breast-cancer. Volume 29 • number 1 • march 2002.
9. Sanguinetti, A. Polistena, y cols. Correct information to patients undergoing breast-conserving surgery: the medico-legal significance. GChir Vol. 38 - n. 2 - pp. 61-65 March-April 2017
10. LarsolofHafström, Henry Johansson, Jon Ahlberg. Diagnostic delay of breast cancer e Analysis of claims to Swedish Board of Malpractice (LÖF). The Breast 20 (2011) 539-542.
11. Elissa R. Price, MD Jonathan Hargreaves, MD Jafi A. Lipson y cols. The California Breast Density Information Group: A Collaborative Response to the Issues of Breast Density, Breast Cancer Risk, and Breast Density Notification Legislation. Radiology: Volume 269: Number 3—December 2013. Disponible en: www.radiology.rsna.org
12. Kopan, D y cols. La mama en imágenes. Problemas médico legales y estándares en atención. Cap 25. Mabran 2da Ed.
13. David B. Troxel, MD. Trends in Pathology Malpractice-Claims. Am J Surg Pathol. Volume 36, Number 1, January 2012.
14. Sociedad Argentina de Mastología www.samas.org.ar
15. Christoph L. Lee, MD, MSHS, Lawrence W. Bassett, MD-Constance D. Lehman, MD, PhD Breast Density Legislation and Opportunities for Patient-centered Outcomes Research. Radiology. Volume 264: Number 3—September 2012. www.radiology.rsna.org
16. Lisa S. Mitchell y cols. Medico legal Considerations in Breast Health The Benefits of Collaboration Between OB/GYNs and Radiologists. Obstet Gynecol Clin N Am 40 (2013) 583–597.
17. Alejandro Javier Di Sibio. Efectividad del tamizaje mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018. Disponible en: www.inc.org.ar
18. American Journal of Roentgenology. Malpractice and Ethical Issues in Radiology 2013;200:W91. 10.2214/AJR.12.8894

SESIONES CIENTÍFICAS
TRABAJO ORIGINAL

Quimioterapia Neoadyuvante en Tumores Luminales Experiencia del Hospital Oncológico Marie Curie

M. Laura Santoro*,
V. Sanchotena*², M. Sarria*³,
D. Flaks*⁴, D. Maltagliatti*⁵,
C. Gon*⁶, M. Poledri*⁷, F. Costa*⁸,
M. Carrasco*⁹, C. Temple*¹⁰,
C. Arias*¹¹

RESUMEN

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante (QTn) es una herramienta de uso cada vez más frecuente en el tratamiento del cáncer de mama. su repercusión es objetivada a partir de parámetros clínicos (examen físico y estudios por imagen) y parámetros anatomo-patológicos sobre la pieza quirúrgica. Existe variabilidad en el impacto de la Qt según el subtipo molecular. Este estudio evalúa el grado de respuesta (clínica y patológica) a la QTn de las pacientes con cáncer de mama subtipo luminal y la tasa de cirugías conservadoras en este subgrupo.

Objetivo

Describir la tasa de respuesta clínica y patológica obtenida en el subgrupo de pacientes luminales y evaluar la tasa de conversión a cirugía conservadora luego del tratamiento neoadyuvante.

Material y método

Se analizaron 220 historias clínicas pertenecientes a pacientes que realizaron neoadyuvancia en el periodo 2014-2017 en el Servicio de

* Médica Toco-ginecóloga. Concurrente en el servicio de patología mamaria del hospital Marie Curie santoromarialaura12@gmail.com

*² Cirujana General con certificación en Mastología. Médica de planta del hospital Marie Curie metacrom@hotmail.com

*³ Médica Toco-ginecóloga en ámbito privado marielsarria84@gmail.com

*⁴ Médico Toco-ginecólogo con certificación en Mastología. Médico de planta del hospital Marie Curie flaksd@hotmail.com

*⁵ Médica Toco-ginecóloga, especialista universitaria en Mastología. Médica de planta en el hospital Marie Curie danielamaltagliatti@hotmail.com

*⁶ Médica toco-ginecóloga con acreditación en Mastología. Médica de planta del hospital Marie Curie gon_carina@hotmail.com

*⁷ Médico toco-ginecólogo planta del hospital aeronáutico. mpoledri@hotmail.com

*⁸ Médica cirujana residente de mastología del hospital marie curie costa.mflores@gmail.com

*⁹ Médica toco-ginecóloga. Instructora de residentes de mastología del hospital Marie Curie girasoles3004@yahoo.com.ar

*¹⁰ Médica toco-ginecóloga. Residente de posbasica de mastología del hospital Marie Curie cecitemple@gmail.com

*¹¹ Médica toco-ginecóloga acreditada en mastología, coordinadora del servicio de patología mamaria del hospital Marie Curie. patriarias@hotmail.com

Patología Mamaria del Hospital Oncológico Marie Curie. Se incluyeron 78 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor subtipo luminal A y B, Her 2 negativas. Se evaluó la tasa de respuesta clínica, patológica y la tasa de cirugía conservadora.

Resultados

Se clasificaron como Luminal A el 26.9% (n=21) de las 78 pacientes, y Luminal B el 73.1% (n=57). La distribución por tamaño tumoral fue: T1 en el 1.25% (n= 1); T2 en 46.1% (n= 36); T3 en 37.2% (n=29) y T4 en el 15.4% (n=12) de los casos. No presentaban compromiso axilar (N0) el 24.3% de las pacientes (n=19), y se vio afectación ganglionar el 75.5 % (n= 59). El Estadio clínico más frecuente fue el III A (32% = 25 pacientes). El 60.3% (47 pacientes) de los casos tenía indicación de mastectomía de inicio y el 39.7% (41 pacientes) eran candidatas a cirugía conservadora. Posterior a la quimioterapia, se indicaron cirugías conservadoras en el 52.6 % (n=41) y mastectomía en el 47.4% (n= 37), con una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%. La respuesta clínica completa fue del 28.2% (n=22) y la respuesta patológica completa del 16.6%.

Conclusión

Se observó una respuesta clínica y patológica acorde a la experiencia de otros centros, sobre todo en el subtipo luminal B, con una alta tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%. Esto nos permite considerar la quimioterapia neoadyuvante como una opción de tratamiento válida para aquellas pacientes con cáncer de mama subtipo luminal B- Her 2 negativa.

Palabras Claves

Cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, tumor luminal, cirugía conservadora.

ABSTRACT

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (QTn) is a tool that is increasingly used in the treatment of breast cancer. its repercussion is objectified based on clinical parameters (physical examination and imaging studies) and anatomic-pathological parameters on the surgical specimen. There is variability in the impact of Qt according to the molecular subtype. This study evaluates the degree of response (clinical and pathological) to the QTn of patients with luminal subtype breast cancer and the rate of conservative surgeries in this subgroup.

Objective

To describe the clinical and pathological response rate in the subgroup of luminous patients and to evaluate the conversion rate in a conservative surgery after neoadjuvant treatment.

Material and method

We will analyze 220 clinical records belonging to patients that developed during the 2014-2017 period in the Breast Pathology Service of the Marie Curie Oncology Hospital. We included 78 patients with a diagnosis of invasive carcinoma luminal subtype A and B, their 2 negative. The clinical and pathological response rate and the rate of conservative surgery in each group were evaluated.

Results

Luminal A was classified as 26.9% (n = 21) of the 78 patients, and Luminal B was 73.1% (n = 57). The distribution by tumor size was: T1 at 1.25% (n = 1); T2 at 46.1% (n = 36); T3 in 37.2% (n = 29) and T4 in 15.4% (n = 12) of the cases. There is no axillary involvement (N0) in 24.3% of the patients (n = 19), and the ganglion was affected 75.5% (n = 59). The most frequent clinical stage was III A (32% = 25 patients). Sixty-three percent (47 patients) of the cases had an initial mastectomy indication and 39.7% (41 patients) were candidates for conservative surgery. After chemotherapy, conservative surgeries were indicated in 52.6% (n = 41) and mastectomy in 47.4% (n = 37), with a conversion rate to conservative surgery of 24.4%. The complete clinical respon-

se was 28.2% (n = 22) and the complete pathological response was 16.6%.

Conclusion

A clinical and pathological response was observed according to the experience of other centers, especially in luminal subtype B, with a high conversion rate to conservative surgery of 24.4%. This allows us to consider neoadjuvant chemotherapy as a valid treatment option for those patients with luminal B-Her 2 negative breast cancer.

Key words

Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, luminal tumor, breast conserving surgery.

INTRODUCCION

La quimioterapia neoadyuvante (QTn) es una herramienta de uso cada vez más frecuente en el tratamiento del cáncer de mama. Su indicación era exclusiva para el cáncer inflamatorio y el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). Hoy en día estos criterios han cambiado y su aplicación no es solo para estos casos, ya que muchos centros incluyen también cáncer de mama en estadios iniciales.

Diversos ensayos clínicos^{1,2,3} han estudiado la utilización de quimioterapia en estadios tempranos, demostrando que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global eran equivalentes ya sea antes o después de la cirugía primaria. La ventaja de realizar la neoadyuvancia radica en: volver operables aquellos pacientes que eran inoperables de inicio, poder evaluar la eficacia temprana del tratamiento sistémico empleado, valorando in vivo la respuesta tumoral⁴, conseguir un control temprano de la enfermedad micrometástasica y evaluar posibles tratamientos dirigidos según la enfermedad residual obtenida.

La cirugía conservadora pos-neoadyuvancia está asociada a mejores resultados cosméticos y mejoría en la calidad de vida, com-

parada con la mastectomía. Los dos objetivos principales del cirujano al realizar una cirugía conservadora son obtener márgenes libres del tumor (factor más importante implicado en la recidiva local)⁵, y lograr un buen resultado cosmético. Asimismo, se ha trasladado el concepto conservador al manejo de la axila luego de la QTn, el cual actualmente es un tema en evaluación.

Dentro de todos los cánceres de mama, el subtipo luminal representa el 75-80%. Se caracteriza por presentar positividad de los receptores hormonales (mayor al 1%). El subtipo luminal A presenta elevada hormono sensibilidad, alta expresión tanto del receptor de estrógeno como de progesterona, baja tasa de duplicación e índice mitótico y grado tumoral bajos. El subtipo luminal B, es un subgrupo muy heterogéneo de tumores, con mayor tasa de duplicación, alto índice mitótico y alto grado tumoral, menor hormono sensibilidad y variada respuesta a la quimioterapia.

La positividad de los receptores hormonales es un factor predictivo de respuesta a la hormonoterapia y al mismo tiempo es considerada un probable factor de baja respuesta a la quimioterapia^{6,7,8}.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evalúa en forma clínica y anatomopatológica. La respuesta clínica considera el examen físico y los métodos por imágenes, mientras que la respuesta patológica se basa en el estudio de la pieza quirúrgica. Se define como respuesta patológica completa (pCR) a la ausencia del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila.

La pCR es considerada un subrogante de supervivencia libre de enfermedad (DFS), y un marcador indirecto de supervivencia global (OS).

Existe una gran variabilidad en la pCR entre los diferentes subtipos moleculares; los tumores luminales se describen como el subtipo tumoral con menor respuesta a la inducción quimioterápica con tasas de pCR entre el 2- y el 10% de acuerdo a la literatura⁹.

En este estudio se describen las características clínicas de las pacientes con cánceres de mamas subtipo luminal sometidas a la QTn, se evalúa su respuesta clínica y patológica, así como la tasa de cirugías conservadoras que se pudieron lograr luego del tratamiento quimioterápico inicial.

OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas y anatómo-patológicas de la población con cáncer de mama luminal, diagnosticado por inmunohistoquímica, que realizaron quimioterapia neoadyuvante.
2. Evaluar la tasa de conversión a cirugía conservadora luego del tratamiento.
3. Describir la tasa de respuesta clínica y patológica obtenida según el subtipo molecular luminal A y luminal B.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se revisaron un total de 220 historias clínicas de pacientes asistidas en el hospital Oncológico Marie Curie (Buenos Aires, Argentina) en el periodo enero de 2014 y diciembre de 2017, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama que realizaron quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico.

De éstas, se analizaron 78 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión de las pacientes

- Pacientes con tumores de mama con diagnóstico anatómo-patológico de carcinoma infiltrante que hayan realizado quimioterapia neoadyuvante.
- Subtipo molecular luminal por inmunohistoquímica en la biopsia por punción.

La expresión de receptores hormonales se consideró positiva con tinción mayor al 1% de los núcleos de las células tumorales.

Los subtipos moleculares fueron analizados por IHQ de acuerdo a recomendación de St. Gallen 2013.¹⁰ (Tabla 1). Se definió dentro de los lumbinales a dos grupos:

Tabla 1. Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por IHQ

Subtipo molecular	Definición clinicopatológica propuesta
Luminal A	Luminal A - Contar con los siguientes criterios: • RE+*, RP ≥ 20%, HER2-, Ki67 <14%
Luminal B	Luminal B HER2- - RE+, HER2- y al menos uno de los siguientes: Ki67 ≥ 14%, RP < 20% Luminal B HER2+ - HER2+, RE+, cualquier RP, cualquier Ki67
ERB-B2 sobreexpresado	HER2 (no luminal) - HER2+, RE y RP ausentes, cualquier Ki67
Tipo basal (basal-like)	Triple negativo - RE- y RP-, HER2-

*RE+ se considera ≥ 1%

(Adaptado de St. Gallen 2013)¹¹

- Luminales A: RE+, HER2 negativo. Ki67 bajo (< 14%) o RP >=20%.

- Luminales B: RE +, Her2 negativo, Ki67 bajo o RP - o bajo (<20%) o ki67 alto (>14%).

- Sin sobreexpresión del Her 2.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cirugía primaria.
- Pacientes que no se contaba con la inmunohistoquímica de la biopsia inicial.
- Pacientes con tumores con sobreexpresión del Her 2 neu.
- Pacientes con tumores con Receptores hormonales negativos.
- Paciente con Metástasis de inicio.

Las variables analizadas fueron:

- edad en el momento del diagnóstico
- tamaño tumoral de inicio(T)
- estado axilar (N)
- estadio clínico (TNM)
- tipo histológico
- tratamiento neoadyuvante recibido
- respuesta clínica y patológica obtenida
- cirugía realizada
- tratamiento adyuvante posterior

Las biopsias se realizaron con aguja gruesa (Tru-Cut) en la institución y fueron analizadas por el servicio de anatomía patológica del hospital, las pacientes que acudían al servicio con el diagnóstico establecido, ya sea en otra institución o en otro país, se les pedía los tacos de revisión de las muestras y se analizaban en anatomía patológica del hospital.

Previo al inicio de la quimioterapia, de no ser posible la colocación de un clip en la lesión, se realizó un tatuaje cutáneo con tinta china en la proyección del centro de la lesión.

La medición de la respuesta imagenológica se realizó con mamografía y/o ecografía mamaria.

El estudio histológico de la pieza quirúrgica es el que determina enfermedad residual y respuesta patológica a la terapéutica neoadyuvante. Se utiliza el sistema RCB (Residual Cancer Burden)¹¹ para clasificar esta respuesta.

Para el estudio estadístico se utilizó el test de Chi cuadrado tanto para los gráficos descriptivos como para comparar proporciones, el test de Mann Whitney para comparar medias y el uso de un análisis factorial de correspondencias para describir agrupamientos de pacientes.

Tabla 2. Características de las pacientes.

	N	%
T1	1	1.3
T2	36	46.1
T3	29	37.2
T4	12	15.4
NO	19	24.3
N1	45	57.5
N2	8	10.3
N3	6	7.7
MO	77	98.7
M1	1	1.3
Estadio Ila	13	16.7
E IIb	23	29.5
E IIIa	25	32.1
E IIIb	10	12.8
E IIIc	6	7.7
E IV	1	1.3
Ductal	74	84.4
Lobulillar	3	3.8
Ductolobulillar	1	1.3
luminal A	21	26.9
luminal B	57	73.1

RESULTADOS

Se evaluaron en este trabajo 78 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión. Analizando las características clínicas de la población en estudio, nuestras pacientes eran en su mayor parte posmenopáusicas, con un promedio de edad de 52 años (con un desvío standard de 14.6 años), de bajo nivel socioeconómico, que no realizaban controles mamarios de rutina (tabla 2)

La forma de presentación más frecuente fue el nódulo palpable de más de 2 cm con axila positiva al momento del examen. El 52% (n=41) de las pacientes presentaban cáncer de mama localmente avanzado de inicio.

La distribución por tamaño tumoral fue: T1 en el 1.25% (n= 1); T2 en 46.1% (n= 36); T3 en 37.2% (n=29) y T4 en el 15.4% (n=12) de los casos. No presentaban compromiso axilar (N0) el 24.3% de las pacientes

(n=19), y se vio afectación ganglionar el 75.5% (n= 59). El Estadio clínico más frecuente fue el III A 32% (n= 25 pacientes) seguido por el IIB 29.5% (n= 23 pacientes).

Los subtipos histológicos predominantes fueron el carcinoma ductal infiltrante 84.4% (n= 74) y el lobulillar infiltrante 3.9% (n=3). (Grafico 1)

Los tumores fueron clasificados con el subtipo Luminal A 27% (n= 21) y Luminal B 73% (n=57) (Gráfico 2)

En cuanto al tratamiento quimioterápico, el 94,4% (n= 74) de las pacientes utilizó un esquema basado en Antraciclinas y Taxanos. En todos los casos se utilizaron 4 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida y una media de 11 ciclos de Taxanos semanales (DS 3.37).

La respuesta clínica fue completa en el 28.2% de las pacientes (n=22) y parcial en el 71,8% de los casos (n= 56). Al analizarlos según el subtipo tumoral, el 80.9% (n=17) de las lesiones luminales A presentaron una respuesta clínica parcial y el 19.1% (n=4) una respuesta clínica completa. El subtipo luminal B; 68.4% (n= 39) tuvieron una respuesta clínica parcial y 31.6% (n=18) obtuvieron una respuesta clínica completa. (Gráfico 3)

Gráfico 1. Estadio tumoral inicial

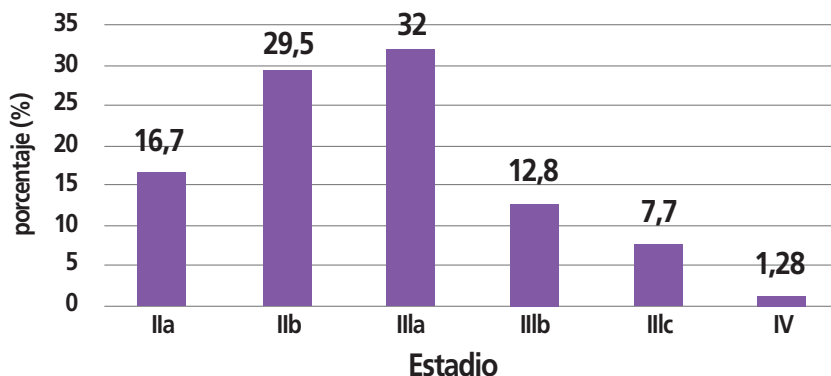


Gráfico 2. Distribución según subtipo molecular

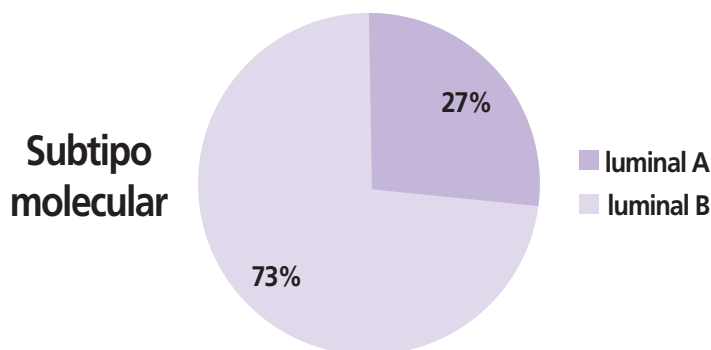


Gráfico 3. Respuesta clínica

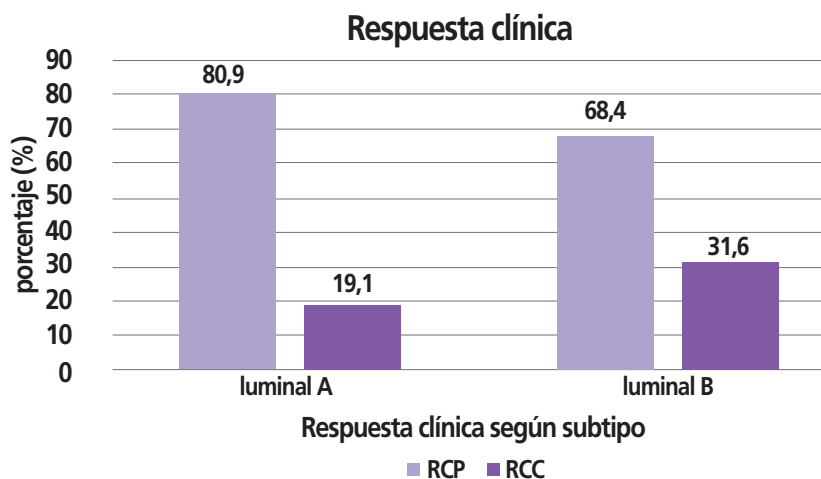
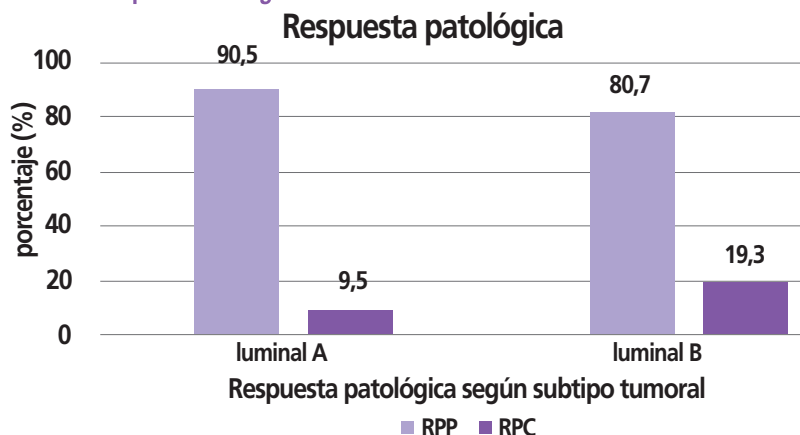


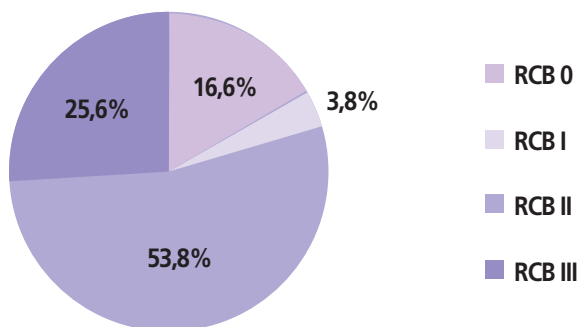
Gráfico 4. Respuesta Patológica



La respuesta patológica completa fue del 16.6% (n=13) y la respuesta patológica parcial fue del 83.4% (n=65). Al analizar según el subtipo tumoral, 90.5% (n=19) de las pacientes luminales A tuvieron una respuesta parcial y el 9.5% (n=2) una respuesta completa, mientras que en el subgrupo de luminales B el 80.7% (n=46) de las pacientes tuvieron una respuesta patológica parcial y el 19.3% (n=11) la respuesta fue completa. (Gráfico 4)

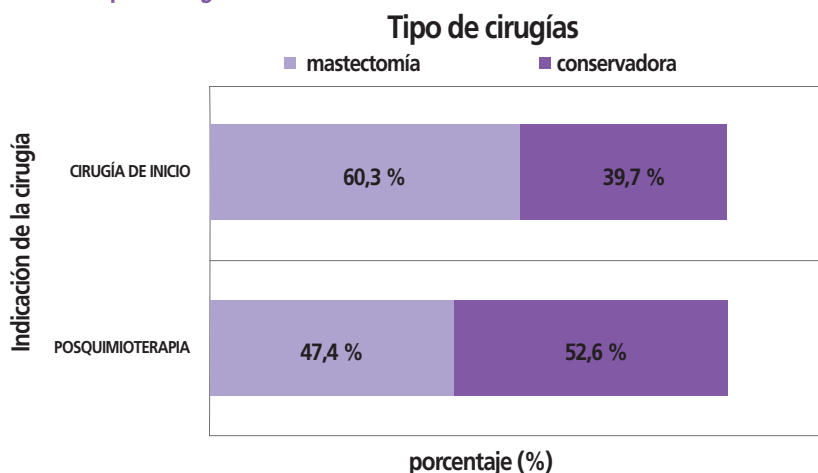
Gráfico 5: Distribución del RCB

Estudio anatomopatológico



Según la clasificación del Residual Cancer Burden (RCB) al estudiar la pieza anatomopatológica el 16.6% (n=13) presentaban un RCB 0, el 3.8% (n=3) RCB I, el 53.8% (n=42) RCB II y el 25.6% (n=20) RCB III. (Gráfico 5)

Gráfico 6. Tipo de cirugías realizadas



Del total de pacientes, el 60.3% (n= 47) tenían indicación de mastectomía de inicio, ya sea por multicentricidad, tamaño tumoral o por relación entre el tamaño tumoral y el volumen mamario. Y el 39.7% (n=31) eran candidatas a una cirugía conservadora, independientemente de la respuesta a la quimioterapia de inducción.

Al analizarlas luego del tratamiento quimioterápico, las cirugías conservadoras finamente fueron el 52.6% (41) y las mastectomías realizadas fueron del 47.4% (37). Calculando una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4% (n=10). (Gráfico 6)

En cuanto a los tratamientos adyuvantes posteriores a la cirugía, la radioterapia (RT) fue aplicada en el 84.6% (n= 66) de las pacientes analizadas.

De las 41 cirugías conservadoras finalmente realizadas, el 88% (n=36) pacientes recibieron la RT como tratamiento adyuvante. Las pacientes que no recibieron la RT pos cirugía conservadora fue principalmente por problemas socioeconómicos y por la falta de adhesión al tratamiento.

De las 37 pacientes que fueron a mastectomía, el 97% (n= 30) recibieron RT pos mastectomía, este alto porcentaje se debe al tamaño tumoral de inicio y principalmente al compromiso ganglionar residual en estas pacientes.

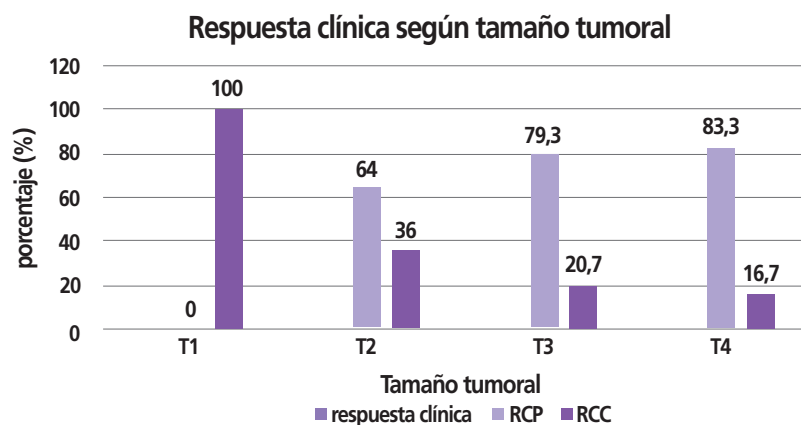
Tabla 3. Tratamiento hormonal adyuvante posterior

	n	%
Tamoxifeno	34	61,8
Anastrozol	14	25,4
Letrozol	1	1,82
Tmx + anastrozol	5	9,09

Recibieron como tratamiento adyuvante hormonal posterior: el 61.8% (n= 34) Tamoxifeno, el 25.4% (n= 14) Anastrozol y solo una paciente Letrozol de inicio. 5 pacientes realizaron switch entre tamoxifeno y anastrozol. (Tabla 3)

Al analizar las variables, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular y la tasa de respuestas clínicas (Test de Chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.44), ni tampoco con la respuesta patológica (Test de Chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.50).

Gráfico 7. Respuesta clínica y tamaño tumoral

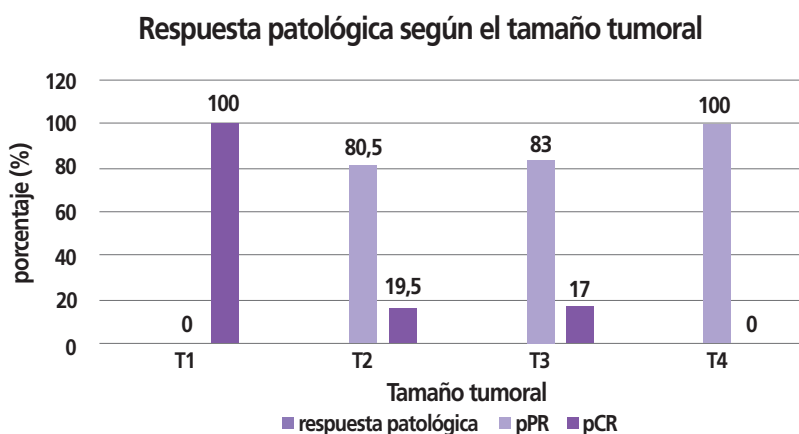


Evaluando la respuesta clínica, ya sea parcial (RCP) o completa (RCC), según el tamaño tumoral (T) de inicio, se observa una sola paciente con T1 tuvo una RCC (1.3%), T2: 36 pacientes, de ellas el 64% (n=23) tuvieron RCP y el 36% (n=13) RCC, T3: 29 pacientes, de ellas 79.3% (n=23) presentaron RCP y el 20.7% (n=6) RCC, T4: 12 pacientes, el 83.3% (n=10) tuvieron RCP y 16.7% (n=2) RCC. (Gráfico 7)

Analizando el tamaño tumoral, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral inicial y la respuesta clínica (Test de Chi cuadrado de Pearson, p valor=0.15). Si se agrupan tumores T1 / T2 y T3 / T4 tampoco se alcanza significación estadística.

Analizando el tamaño tumoral (T) con la respuesta patológica, ya sea parcial (pPR) o completa (pCR), se observa que la única paciente con T1 tuvo pCR.

Gráfico 8. Respuesta patológica y tamaño tumoral



De las 36 pacientes T2: el 80.5% (n=29) presentó pPR y el 19.5% (n=7) pCR. De las 29 pacientes T3: el 83% (n= 24) obtuvo pPR y el 17% (n=5) pCR. De las 12 pacientes con T4, todas tuvieron pPR (Gráfico 8)

Si bien no fue estadísticamente significativo, se vio una tendencia a la obtención de mayor respuesta patológica en aquellos tumores con menor tamaño tumoral de inicio (asociación estadística leve: Test de Chi cuadrado de Pearson con p valor=0.054).

DISCUSION

El estadio clínico (TNMc) al momento de la detección de la enfermedad es un factor muy importante en el cáncer de mama, en relación a la respuesta a la quimioterapia; En la nueva edición (8va) del TNM se incluye un estadio pronóstico con la inclusión de plataformas genómicas. Dicha estadificación pronostica no es apropiada para todos los pacientes, dado que en muchas situaciones la determinación de biomarcadores y/o plataformas genómicas no están disponibles. Cada paciente debe ser asignado a un estadio anatómico aunque la estadificación pronostica sea posible, ya que sigue siendo un aspecto valioso del proceso de estadificación como se describe en diferentes estudios internacionales analizados.^{12,13,14}

El 52.6% de las pacientes de este estudio, se encontraban en un Estadio III de inicio, valores comparativamente mayores a la incidencia

en EE. UU que oscila entre un 6 y un 7% y mayor a las publicadas en la literatura nacional donde el porcentaje de pacientes en estadio III oscilan entre el 30 y 40%.^{15,16}

En cuanto al tratamiento quimioterápico utilizado en nuestro trabajo, el 94,4% (n= 74) de las pacientes utilizó un esquema con Antraciclinas y el agregado de los Taxanos, basados en el beneficio observado en el estudio del NSABP B-27.¹⁷

Al compararlo con la literatura mundial, observamos que se incluyen diferentes esquemas de tratamientos: ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluoruracilo(CMF) o con epirrubicina (FEC), sin que ninguno de ellos demuestre mejores resultados en neoadyucancia ni beneficios en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global.

De las 41 cirugías conservadoras realizadas pos neoadyucancia, 10 de ellas tenían indicación de mastectomía de inicio, logrando una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%, coincidiendo con la literatura mundial donde esta tasa oscila entre el 23-46%.¹⁸

El estudio histológico de la pieza quirúrgica determina el grado de enfermedad residual y, por ende, la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Esta respuesta se evaluó mediante un modelo matemático propuesto por W. Symmans¹⁹ basado en otorgar una puntuación de acuerdo a las características del tumor residual, utilizando el sistema RCB (Residual Cancer Burden); el mismo evalúa distintos parámetros como: el diámetro del tamaño del tumor (mm), la celularidad (%) y CDIS (%) presente en la pieza. También tiene en cuenta la cantidad de ganglios positivos y el tamaño (mm) de la mayor metástasis. Todos estos elementos se reúnen en una fórmula, estableciéndose, de acuerdo al resultado, 4 categorías de respuesta patológica: pCR o RCB clase 0 (respuesta completa patológica en mama y axila), clase I, clase II y clase III. Los tumores residuales clase I presentan solo enfermedad microscópica sin afectación axilar y tienen el mismo pronóstico que los 0, considerándose buena respuesta patológica a las clases 0 y 1. La clase III indica extenso tumor residual, por lo que corresponde a enfermedad quimio refractaria y tiene muy mal pronóstico a corto y largo plazo. La clase 2 es una categoría con rango numérico de score amplio, de quimio sensibilidad y pronóstico intermedio. El hecho de que la mayoría de las pacientes 53.8% (n=42) del estudio se incluyeron dentro de esta última clase, podría demostrar la heterogeneidad de los tumores luminales y su respuesta disímil a la quimioterapia.

Al analizar la DFS y OS a 5 años según el RCB, se observa que aquellas pacientes con un RCB-clase 0 (pCR) logran un 93.6% DFS y un 97.9% OS, las pacientes con un RCB-clase I es del 84.2% y 98.2% respectiva-

mente, las pacientes con un RCB-clase II tienen un 79.1% y 89.5% y las pacientes que presentan un RCB-clase III solo logran un DFS del 38.3% y una OS del 63.6%.

Esto demuestra que la respuesta patológica completa es un predictor de una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, como se describe en los estudios NSABP B-18¹ y en el EORTC².

En el presente trabajo, la pCR en los tumores luminales fue del 16.6%, valor levemente superior al encontrado en las diferentes series mundiales (porcentajes de respuesta que oscilan entre un 2 y un 10%)²⁰. Al analizar los diferentes subgrupos luminales, las pacientes luminales A presentaron un bajo índice de pCR (2.5%) como es lo esperado en este grupo de pacientes considerados de buen pronóstico y con mayor tasa de respuesta a la hormonoterapia. En los tumores luminales B la pCR fue del 14%

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, que impidieron una correcta comparación con la literatura, es la falta de publicaciones tanto nacionales como internacionales acerca de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes luminales, todas las series analizadas, comparan la respuesta a la quimioterapia entre los diferentes subtipos tumorales e incluyen a los luminales entre ellos, sin subdividir ni comparar entre los luminales A y los B, y los casos donde se habla de tratamiento neoadyuvante en luminales suelen referirse a la hormonoterapia y no a la quimioterapia.^{17,21}

Otra de las limitaciones de este estudio que llevan a la no obtención de asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas, podría ser explicado a partir del bajo número de pacientes estudiadas, así como la alta frecuencia de tumores en estadios avanzados (T3 y T4) (lo que determina, además, un pobre nivel comparativo respecto a muchos de los trabajos analizados que trabajan con tamaños tumorales más pequeños). También el número de pacientes pertenecientes a cada subgrupo fue diferente, lo cual no permite establecer verdaderas conclusiones respecto a la tasa de respuesta entre ambos grupos (luminales A vs B).

CONCLUSION

El carcinoma tipo luminal representa entre 75-80% de todos los cánceres de mama. Es más frecuente en las pacientes posmenopáusicas, caracterizándose por su hormono sensibilidad, pero por una variable respuesta frente a la quimioterapia.

En este estudio, se obtuvo una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tanto clínica como patológica, en el subtipo de tumores luminales A, como era esperable. Sin embargo, en el subtipo de tumores luminales B, se observó una tasa de respuesta clínica y patológica no despreciables, lo que determinó un porcentaje de conversión a cirugía conservadora del 24.4% (valor aceptado según lo evaluado tanto a nivel nacional como internacional)

Por lo expuesto, se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante como una opción de tratamiento válida para aquellas pacientes con carcinoma de mama subtipo luminal B, con tumores no operables de inicio, o con una relación volumen tumoral-volumen mamario desfavorable, permitiendo establecer un valor pronóstico de respuesta al tratamiento y posibilitando la realización de una cirugía conservadora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fisher B, Brown A, Mamounas E et al Effect of preoperative chemotherapy on local regional disease in woman with operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (NSABP B18) J Clin Oncol 1997;15: 2483-2493.
- 2 Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19:4224-4237 (EORTC).
- 3 Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improve freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). Proc Am Soc Clin Oncol 2005;37
- 4 Volders Jose, Negenborn Vera, Spronk Pauline, et al Breast conserving surgery following neoadjuvant therapy a systematic review on surgical outcomes. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 168: 1-12
- 5 Volders Jose, Negenborn Vera, Spronk Pauline, et al Breast conserving surgery following neoadjuvant therapy a systematic review on surgical outcomes. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 168: 1-12
- 6 Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 10: 6622-6628.
- 7 Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable Breast cancer. J Clin Oncol 20:2474-2481
- 8 Chia YH, Ellis MJ, Macx (2010) neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer; indications and use as research tool. BR J Cancer 103:759-764
- 9 Waqar H, Vivek V, Sandra H, V. Suzanne, K. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy Breast cancer research and Treatment April 2018. Doi. org/10.1007/s10549-018-4801-3
- 10 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B Et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24(9):2206-23.
- 11 MD Anderson Center. Residual Cancer Burden calculator. Disponible en <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- 12 A. Karakatsanis, M.K. Tasoulis, F. Wärnberg et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. Review of Swedish surgical society BJS, 105: 469-498, 2018
- 13 Yixuan Sun, Mingjuan Liao, MD PhD, et al. Comparison of breast conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (2017); 96:43
- 14 AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, Ch 48 Breast cancer, Oct 2016, pp 616-624
- BREAST, Chapter 48, Last update Nov 09-2017
- 15 Hortobágyi, G. N.; de la Garza Salazar, J.; Pritchard, K.; Amadori, D.; Haidinger, R.; Hudis, C. A.; Khaled, H.; Liu, M. C.; ABREAST Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clinical Breast Cancer 6: 391-401, 2005.
- 16 Juarez, A. "Age and stage of with breast cancer. Public Hospitals. Córdoba 1998/2003". Revista de Salud Pública 12: 33-42, 2009
- 17 Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. J. Clin.Oncol 2006;24: 2019-2027
- 18 Bouzon A, Acea B, Garcia A, Iglesias A et al. Factores de riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. CIR ESP.2016;94(7):379-384
- 19 Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al (2007). Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. Epub 2007 Sep 4
- 20 Colleoni M, Montagna E 2012. Neoadjuvant therapy for ER positive breast cancers. Ann Oncol 23 (suppl 10):243-248.
- 21 Laura M. Spring, Arjun Gupta, Kerry L. Reynolds, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. JAMA oncol.2016;2(11):1477-1486

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Santoro. Bueno, queda a consideración el trabajo de la doctora Santoro y colaboradores. Yo tenía un par de preguntas mientras vemos si aparecen alguna. En primer lugar, me gustó, me pareció muy conciso y prolijo el trabajo de la doctora. Dos preguntas te quería hacer. Tanto para la estratificación como para la evaluación preterapia neoadyuvante para la evaluación postratamiento no mencionaron la utilización de la resonancia magnética, esto es simplemente por el medio en que se han tratado estos pacientes, ¿quieres hacer alguna consideración al respecto?

Dra. Santoro: Sí, nosotros nos basamos más que nada en la ecografía y la mamografía. Siempre se utilizó el mismo método para compararla, pero no tenemos accesos, las pacientes no tienen acceso a resonancia. Así que la verdad que no pudimos tener resonancias en todas las pacientes.

Dr. Uriburu: Bien, y la otra pregunta que te quería hacer es que mencionás global sin discriminar aunque las cifras fueron bastantes parecidas cuando hablas de respuestas patológicas completas un 16% y el resto de las respuestas parciales del 83%, mi pregunta es, ¿no hubo casos sin respuestas o progresión, todas tuvieron respuesta parcial?

Dra. Santoro: Sí, no hubo progresión y tratamiento.

Dr. Uriburu: Y sin respuesta, que no modificara en absoluto tampoco, siempre respondieron.

Dra. Santoro: No, respondieron aunque sea en forma leve. Tuvimos algún tipo de respuesta.

Dr. Uriburu: Bien, lo otro para remarcar es que fue muy homogénea en cuanto a la evolución de la respuesta es que un 94% tuvieron el mismo esquema de tratamiento que es remarcable también.

Dr. Cassab: No, está bien, me robaste la pregunta. Yo lo que te quería preguntar justo era eso porque bueno hay que animarse a hacer este trabajo con

respecto a los luminales. Sabemos que el luminal B tiene respuesta a la neoadyuvancia y lo vemos, pero nadie se animaría a arrancar una neoadyuvancia con un luminal A. Entonces mi pregunta era esa que el Dr. Uriburu un poco se anticipó y que si tuviste progresión o no que ya lo contestaste. Porque a veces por ahí se puede perder la oportunidad quirúrgica cuando nosotros iniciamos un tratamiento en los luminales A fuertemente respondedores a terapia hormonal por ahí perdemos la oportunidad quirúrgica para realizar una mastectomía en casos avanzados o de lo que fuese. Y por otro lado, por ahí te puedo preguntar si ustedes veían que no había respuesta en algunos de estos tumores si tuvieron que cambiar de esquema.

Dra. Santoro: No, generalmente a las pacientes las evaluamos cuando terminaron los ciclos de la clase y después durante los taxanos se fueron evaluando, y la verdad que la mayoría de las pacientes terminaron todo no hubo necesidad de hacer un cambio en el esquema quimioterápico.

Dr. Uriburu: El Dr. Fuleston considera que le pareció muy alta la tasa de luminales B, le pregunta doctora si le pareció así a qué se lo adjudican.

Dra. Santoro: ¿Cómo la tasa de luminales B? ¿La respuesta patológica?

Dr. Uriburu: No, le pareció alta la incidencia, vamos a habilitar al Dr. Fuleston. Sí, la incidencia. No sé a criterio de él, ¿vos qué opinás?

Dra. Santoro: De las 78 pacientes que tuvimos 57 pacientes eran luminales B y de esos pacientes tuvimos 11 pacientes que tuvieron respuesta patológica completa de esas pacientes luminales B. No sé cuánto es la incidencia de hecho. Bueno, no tuvimos un N muy alto porque justamente fue difícil encontrar luminales que iban a quimioterapia neoadyuvante que cumplían con todos los criterios de inclusión, tanto A como B.

Dr. Uriburu: El doctor Matías Lanti te pregunta, ¿qué métodos por imágenes para evaluar la respuesta tumoral? Creo que ya lo respondiste.

Dra. Santoro: Sí, mamo y eco.

Dr. Uriburu: Con un acceso a la resonancia que sería una más para agregar más datos, así que se manejan con la clínica, la mamo y la ecografía, ¿no es cierto?

Dra. Santoro: Sí.

Dr. Uriburu: Y también te preguntan si en aquellos 11 casos de respuesta patológica completa de los luminales B, si podés comentar si detectaron alguna variable distinta. Esto te lo pregunta el Dr. Poet.

Dra. Santoro: No, no en realidad eran pacientes con axilas positivas, con alto grado tumoral y la idea de la quimioterapia siempre también había sido buscar una cirugía conservadora además de evaluar los otros criterios. Así que no, en realidad, dentro de las luminales B eran bastante homeogéneas dentro de todo las pacientes y lo que tenían era eso, altos volúmenes tumorales y axila positiva, que por eso fue hablado con oncología y se decidió hacer quimioterapia.

Dr. Uriburu: Bien. Dr. Isetta, vos querías hacer una pregunta.

Dr. Isetta: Sí. Te preguntaba por un lado si la radioterapia que aplicaron fue también en axila y hacia hueco supraclavicular. Y por otro lado, otra pregunta que tenía en mente, era si en los pacientes, al menos en luminal B, que tuviste una respuesta parcial no emplearon algún esquema más de quimioterapia.

Dra. Santoro: No. Las pacientes que respondieron en forma parcial se las operaron cuando terminamos el tratamiento. Las que podía hacer cirugía conservadora fueron y si no fueron directamente a mastectomía con vaciamiento. Y en cuanto a la radioterapia, a veces no estaba especificado bien hasta donde había hecho la radioterapia, supongo que la parte axillar seguro, el tema del hueco su-

praclavicular no estaba aclarado.

Dr. Fuleston: Nosotros en el Ramos, que también es un hospital público de similares características del Curie. Bueno, nuestro porcentaje de luminales, dentro de los luminales, siempre tenemos más luminal A que B. Me llamó la atención el alto número de luminal B que tienen respecto del A. Y eso también es diferente respecto de la bibliografía en general. ¿A usted no le llamó la atención eso?

Dra. Santoro: No, la verdad que cuando analizamos las pacientes me imaginé que iba a encontrar más B por el tema de la quimioterapia, mi problema era encontrar luminal A que iban a hacer quimioterapia porque quería comparar entre uno y otro. Y era difícil encontrar las luminales A que iban a hacer quimioterapia. Las luminales B tuve más acceso a ellas dentro de las historias que revisé eran más las B por una cuestión que iban más a quimioterapia.

Dr. Uriburu: Bien

Dr. Bustos: Primero felicitar al grupo por la prolijidad y un trabajo realmente que nos lleva a ver que los luminales son pausibles de hacer neoadyuvancia. Segundo, un poco también contestarle a Ramiro que en el Hospital Oncológico Curie tiene muchas derivaciones de tumores de mama y generalmente son avanzados lo cual es lo que justifica que haya más tumores luminales B que A. Y lo que te quería preguntar María Laura era si una vez hecho el tratamiento definitivo a la paciente, había cambiado el fenotipo.

Dra. Santoro: No, no eso no. En realidad, no lo evalué tampoco, pero me parece que después de haber hecho el tratamiento quimioterápico...

Dr. Bustos: Después de terminado el tratamiento, le hicieron la cirugía...

Dra. Santoro: No, el RCB no. No, a través de estudio de la pieza no tuvimos una diferencia en el fenotipo.

Dr. Bustos: ¿En ningún momento los receptores se vinieron negativos?

Dra. Santoro: No, de las pacientes que analizamos no.

Dr. Uriburu: Buenos, por ultimo el Dr. Chioca que no podía conectarse. Lo que te pregunta es, ¿si en los luminales de la respuesta patológica completa ha sido discutida o ha sido validada por un subrogante que pueda solidaridad global, le gustaría conocer tu opinión al respecto.

Dra. Santoro: Nosotros tuvimos de las pacientes que tuvimos la respuesta patologica completa fue poco el tiempo de seguimiento todavía, pero no tuvimos recaída en esas pacientes, pero sabemos que recaen después de 10 años. La verdad que por lo que vamos viendo las que tuvieron la respuesta patológica completa se pudieron realizar la cirugía acorde y no hay casos de recaída por el momento.

Carcinoma Mamario Lobulillar Pleomórfico vs Carcinoma Lobulillar Clásico. Estudio comparativo descriptivo de características clínico-patológicas y evolución.

Dr. Riegé, Martín;
Dra. López Breccia, Paula*;
Lic. Santillán, Gabriela*;
Dr. Sylvestre Begnis, Mario*✉*

RESUMEN

Introducción

La variante pleomórfica del carcinoma lobulillar infiltrante es considerada más agresiva y con peor pronóstico que la variante clásica, según se ve reflejado en numerosos trabajos que muestran una menor sobrevida global en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (CLP) en comparación con el carcinoma lobulillar infiltrante clásico (CLC). El objetivo del presente trabajo fue comparar las características clínicas, anatomo-patológicas, la sobrevida global y libre de enfermedad entre el carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico y el carcinoma lobulillar infiltrante clásico.

Material y método

Estudio comparativo, descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en el Instituto de Ginecología de Rosario, donde de un total de 562 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, se hallaron 112 pacientes con diagnóstico de cáncer lobulillar infiltrante, de las cuales un grupo de 94 pacientes tuvo diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante clásico (19,9%) y 18 pacientes fueron diagnosticadas con carcinoma

*Instituto de Ginecología
Mendoza 2282.
Rosario

mriege@ginecologiarosario.com
Tel. 0341 15 3 197331- 0341 4475116

lobulillar infiltrante pleomórfico (3,2%), de acuerdo al informe anatómopatológico. Se compararon las características clínico-patológicas de presentación, el tratamiento quirúrgico y los resultados oncológicos a largo plazo.

Resultados

No hubo diferencias significativas en la edad de presentación entre el CLC y el CLP (Mediana: 55 años vs 55 años), tamaño tumoral (Promedio: 2,4 cm vs 3,1 cm), multicentricidad (17% vs 11.1%), receptores hormonales positivos (93,3% vs 97,1%), y tratamiento quirúrgico conservador (70.6% vs 79.4%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a estadificación ganglionar (N3: 2.8% vs 44.5% $p=0,004$), Her2neu positivo ($p=0,012$) e indicación de quimioterapia en el grupo de carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (43,2% vs 75% $p=0,028$). Con respecto al seguimiento, en el grupo CLP se observó menor sobrevida global ($p=0,006$) y libre de enfermedad ($p=0,004$) durante 151 meses de seguimiento promedio. Hallamos concordancia con las publicaciones que reportan al CLP como una variante con peor evolución en comparación al CLC.

Conclusión

Hallamos que el CLP tuvo mayor compromiso ganglionar, indicación de quimioterapia adyuvante, mayor porcentaje de Her2neu positivo y peor evolución, lo que se vio reflejado en una menor sobrevida global y libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction

According to what is reflected in numerous studies showing a lower global survival in patients with pleomorphic infiltrating lobular carcinoma (PLC) rather than in those with classical infiltrating lobular carcinoma (CLC), the pleomorphic variant of infiltrating lobular carcinoma is considered an aggressive tumor which has a worst prognosis than the classical type. The aim of the present study was to compare the clinical, pathological characteristics, the global and disease-free

survival between the pleomorphic infiltrating lobular carcinoma and the classical infiltrating lobular carcinoma.

Material and method

Comparative, descriptive, retrospective study, conducted at the Instituto de Ginecología de Rosario, where a total of 562 patients diagnosed with breast cancer. 112 patients of them were found diagnosed with infiltrating lobular carcinoma, of which a group of 94 patients had a diagnosis of classic lobular carcinoma (19.9%) and 18 (3.2%) patients were diagnosed with pleomorphic infiltrating lobular carcinoma, according to the pathological report. The clinical-pathological characteristics of presentation, surgical treatment and long-term outcomes were compared.

Results

There were no significant differences in the age of presentation between the CLC and the CLP (Median: 55 years vs 55 years), tumor size (Mean: 2.4 cm vs. 3.1 cm), multicentricity (17% vs. 11.1%), positive hormonal receptors (93.3% vs. 97.1%), and surgical treatment (70.6% vs. 79.4% in conservative surgery). A statistically significant difference was found in terms of lymph node status (N3: 2.8% vs. 44.5% $p=0.004$), Her2neu positive ($p=0.012$) indication of chemotherapy in the group of pleomorphic infiltrating lobular carcinoma (43.2% vs. 75% $p=0.028$). Regarding the follow-up, in the CLP group, lower overall survival ($p=0.006$) and disease-free ($p=0.004$) noticed during 151 months of average follow-up. We found ourselves in agreement with the publications that report to the CLP as a variant with worse evolution compared to the CLC.

Conclusion

We found that CLP had a greater lymph node involvement, an indication for adjuvant chemotherapy, a higher percentage of positive Her2 neu and worse evolution, which was reflected in a lower overall and disease-free survival.

INTRODUCCION

El Cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea que abarca subgrupos asociados con diferente epidemiología, historia natural y respuesta a la terapia.

La clasificación histológica, basada en la morfología observada en el microscopio óptico, representa el enfoque clásico e inicial que representa dicha heterogeneidad.

En el año 2019, en la clasificación de la WHO¹, además de la categoría de cáncer “no especial” (representado por el carcinoma ductal invasor, responsable del 60 – 75% de los casos), se describieron 30 subtipos especiales, de los cuales el carcinoma lobulillar es el más común, representando el 5 – 15% del total según las series².

La importancia de individualizar este subgrupo de cáncer de mama reside en que el mismo experimenta una incidencia, un perfil molecular, un comportamiento clínico y evolución particulares.

Diferentes estudios poblacionales, han reportado que, mientras la incidencia del carcinoma ductal infiltrante se ha mantenido estable, el número de casos de carcinoma lobulillar infiltrante ha ido en aumento en los últimos años, lo cual podría explicarse por el incremento del uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) y el mayor consumo de alcohol³. Li y colaboradores han reportado un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma lobulillar con el uso de THR entre 1,5 y 2,6 veces, sea esta combinada o a base de estrógenos sin oposición⁴.

Desde la revisión de Wheeler y Enterline en 1976⁵ la caracterización del carcinoma lobulillar y sus variantes ha sido bien descripta. Dentro de los subtipos de carcinoma lobulillar se describen: clásico, alveolar, sólido, tubular y pleomórfico. Se considera sumamente importante reconocer los subtipos, ya que, inclusive entre ellos, existe una gran variabilidad en su curso clínico^{6,7}, demostrado en diversas publicaciones, lo cual hace que las decisiones terapéuticas sean diferentes.

El carcinoma lobulillar infiltrante clásico se distingue por la presencia de células pequeñas, con núcleos suaves, redondos e irregulares y citoplasma con “luces” (vacuolas) ocasionales. Las células infiltran el estroma en fila india, que con frecuencia rodea estructuras existentes (patrón tiro al blanco)⁸. Otra característica del carcinoma lobu-

lobulillar infiltrante es su patrón multifocal y bilateral⁹. Diferentes series informan un patrón metastásico con mayor frecuencia en tracto gastrointestinal y ovario⁸.

En lo que respecta al perfil inmunohistoquímico, la positividad de receptores hormonales, y la baja frecuencia de sobreexpresión de Her2neu hace que, en algunas variantes, en especial, el CLC, el pronóstico sea bueno¹⁰.

Una de las alteraciones moleculares más consistentes del carcinoma lobulillar es la pérdida de material cromosómico del brazo largo del cromosoma 16 (16q22.1) (90%) donde se encuentra el gen CDH1 que codifica para la E-cadherina¹¹. La mayoría de los CLI muestran alteración en la integridad de la E-cadherina al complejo de membrana con pérdida de la expresión de alfa, beta y gamma cateninas y muestra la localización citoplasmática de las p120 catenina¹².

La variante pleomórfica del carcinoma lobulillar fue descrita por primera vez en 1979 por Martínez y Azzopardi¹³, luego formalmente documentada por Page y Anderson¹⁴ en 1987. Esta variante conserva el mismo patrón de crecimiento infiltrativo que el carcinoma lobulillar clásico, pero con un mayor grado de pleomorfismo a nivel citológico. En numerosos trabajos lo reportan con peor pronóstico que el CLI^{5,16,17}.

El pronóstico del carcinoma lobulillar es controversial, numerosos estudios lo establecen como similares^{18,19} en estadio y grado al carcinoma ductal, mientras que otros autores lo describen como mejor¹⁰ y en otras series lo reportan como peor^{8,20}.

Las guías actuales se basan en la inmunohistoquímica, análisis genético y plataformas genómicas²² para la toma de decisiones. Por otro lado, el uso de terapia sistémica neoadyuvante en este tipo de tumores esta en discusión²¹. Debido a la heterogeneidad del carcinoma lobulillar infiltrante algunas consideraciones terapéuticas generales podrían ser no adecuadas para pacientes portadoras de variantes del mismo.

El objetivo del presente trabajo fue comparar las características de presentación clínico patológicas, tratamiento quirúrgico y evolución clínica del carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico vs el carcinoma lobulillar infiltrante clásico en nuestra población.

MATERIALES Y METODOS

Población en estudio

Se incluyeron pacientes ingresadas al servicio de oncología ginecológica del Instituto de Ginecología entre el año 2000 y 2018 con diagnóstico de carcinoma de mama lobulillar infiltrante e información de seguimiento actualizada. Los datos fueron obtenidos del informe anatomopatológico y los correspondientes al seguimiento de las historias clínicas de la institución. Se seleccionaron las pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante clásico y pleomórfico, luego se compararon la edad de presentación, el tamaño tumoral, la presencia de multicentricidad, el perfil inmuistoquímico, el tratamiento quirúrgico, la indicación de quimioterapia adyuvante, la estadificación ganglionar, la sobrevida global y libre de enfermedad.

Método estadístico

Se utilizó el test exacto de Fisher y el test no paramétrico de U-Mann Whitney para comparar las variables categóricas y cuantitativas, respectivamente. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor de p fue menor de 0,05. Se definió la sobrevida libre de enfermedad (SLE) como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de recaída. Si la paciente recayó, se consignó si fue local o a distancia. Sobrevida global (SG) se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte por causa de la enfermedad. Para el análisis del seguimiento se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y se ajustó con el modelo de regresión de Cox para la comparación entre ambos grupos.

RESULTADOS

De un total de 112 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama lobulillar infiltrante, se seleccionó un grupo de 94 pacientes con diagnóstico de CLC y un grupo de 18 pacientes con diagnóstico de CLP. Las características de la población del estudio se resumen en la tabla N° 1. No hubo diferencias en cuanto a la edad de presentación en-

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas

	Grupo CLC n=94	Grupo CLP n= 18	
EDAD			
Media (EE)	57 años (3.5)	54 años (2.3)	
Mediana	55 años	55 años	NS
Rango (Min-M ax)	29 - 88	29 - 82	
TAMAÑO TUMORAL			
Media (EE)	2.4 cm (0.2)	3.1 cm (0.4)	
Mediana	1.9 cm	2.7 cm	NS
Rango (Min-Max)	1.0 - 10.0	0.5 - 8.0	
MULTICENTRICIDAD			
Presente	17.0%	11.1%	NS
Ausente	83.0%	88.9%	
RECEPTORES HORMONALES			
Positivos	93.3%	97.1%	NS
Negativos	6.7%	2.9%	
HER2 neu			
Positivo	1.2%	13.3%	0.012
Negativo	98.8%	86.7%	
ESTADO AXILAR			
Axila (+)	36 (38.3)	9 (50.0)	NS
Axila (-)	58 (61.7)	9 (50.0)	
ESTADIFICACIÓN AXILA (+)			
N 1 (1 - 3)	26 (72.2)	2 (22.2)	
N2 (4 - 9)	9 (25.0)	3 (33.3)	0.004
N3 (>= 10)	1 (2.8)	4 (44.5)	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL			
Cirugía Conservadora	70.6%	79.4%	NS
Mastectomía	29.4%	20.6%	

NS: no significativo

tre el CLC y el CLP (Mediana: 55 vs 55 años), tamaño tumoral (Promedio: 2,4 vs 3,1 cm), multicentricidad (17% vs 11.1%), porcentaje de receptores hormonales positivos (93,3% vs 97,1%). En ambos grupos predominó la cirugía conservadora como tratamiento quirúrgico inicial (CLC: 70.6% y CLP: 79.4% NS). Se le practicó mastectomía al 29.4% de las pacientes con CLC y al 20.6% de las pacientes con CLP. A todas las pacientes se les realizó estudio ganglionar (Sólo ganglio centinela: 65; Sólo vaciamiento ganglionar: 20; Ambos: 27). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a estadificación ganglionar (N3: 2.8% vs 44.5% $p=0,004$), Her2neu positivo (1,2% vs 13.3% $p=0.012$) e indicación de quimioterapia en el grupo de carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico (43,2% vs 75% $p=0,028$).

Con respecto al seguimiento, hallamos una diferencia significativa en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad (Fig. N° 1) ($p=0,004$) El tiempo promedio para el Grupo CLC fue 184,4 meses (EE: 18,6) y para el Grupo CLP fue 117,4 meses (EE: 22,4); y sobrevida global (Fig. N° 2) ($p=0,006$) con un tiempo promedio para el Grupo CLC de 186,2 meses (EE: 20,1) y para el Grupo CLP de 117,5 meses (EE: 20,5).

Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad.

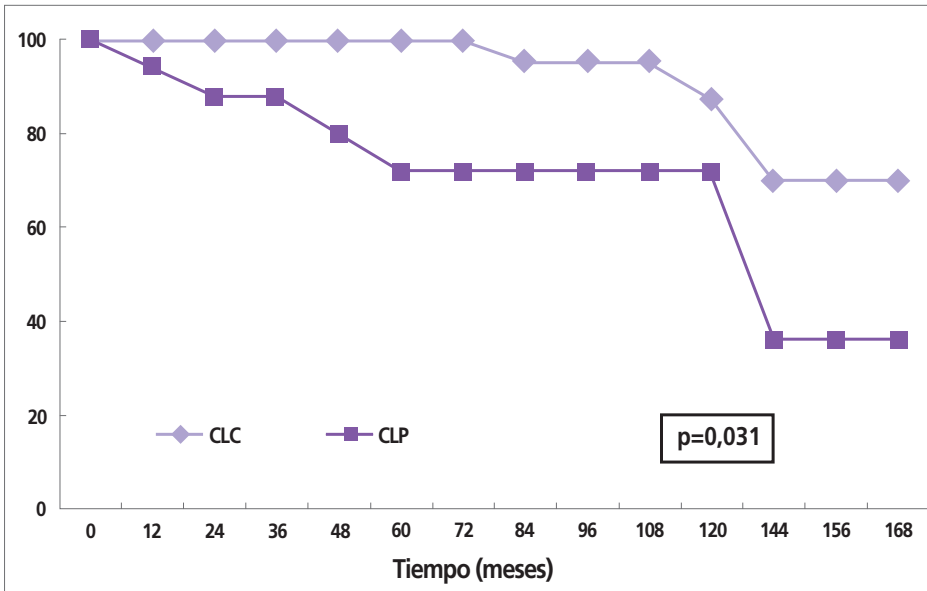
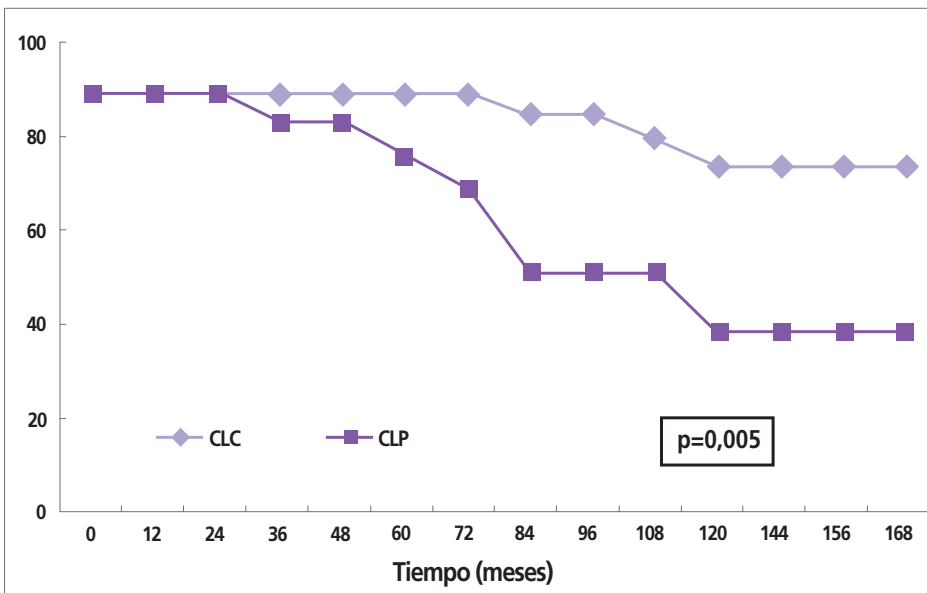


Figura 2. Sobrevida global.



DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue determinar con mayor precisión el perfil clínico-patológico y la evolución del CLP en nuestra población, ya que, a pesar de la evidencia disponible, la planificación terapéutica actualmente no difiere de la del CLC.

Actualmente, existen numerosas publicaciones que comparan las características clínico-patológicas y la evolución del carcinoma lobulillar infiltrante clásico y pleomórfico. A pesar de esto, los datos disponibles con respecto a su evolución son sumamente diferentes, la cual está condicionada por la edad de diagnóstico, el tamaño tumoral, el perfil inmunohistoquímico y el compromiso axilar, al igual que en otros tipos de carcinomas mamarios.

Weidner y Semple²³ analizaron 16 pacientes con CLP y concluyeron que tuvieron peor sobrevida comparados con pacientes con CLC (Tabla N°2). En otro estudio, Benz¹⁵ y colaboradores hallaron una significativa corta sobrevida y mayor riesgo de recurrencia en CLP comparado con CLC, dichos hallazgos son similares a los de Sahin²⁴ y colaboradores en una publicación más reciente. Eusebi¹⁶ y colaboradores han postulado que el curso clínico más agresivo de este tumor se puede predecir por el tamaño tumoral y la frecuencia de metástasis axilares. Haque y colaboradores²⁸, incluyeron 104859 casos de CLC y 401 casos de CLP, de la Base de Datos Nacional de Cáncer de mama y del SEER, encontrando mayor porcentaje de HER2 + y peor sobrevida global en el grupo de CLP. Otros autores han hallado que el CLP es más común en pacientes mayores, con tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico, multicéntricos y que necesitan con más frecuencia mastectomía, mayor grado de compromiso axilar y enfermedad a distancia¹⁷.

En contraste con estos hallazgos, Jacobs y colaboradores²⁵ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a axila positiva, metástasis a distancia y sobrevida en comparación con el CLC. Narendra²⁶, comparó 52 casos de CLP y 103 CLC y encontró que la SLE y SG fueron similares en ambos grupos las cuales fueron dependientes del estadio de la enfermedad, tamaño tumoral y estatus axilar. R. Ohashi y colaboradores reportaron que las pacientes con CLP tuvieron mayor edad, tumores con alto grado nuclear, metástasis axilares y fenotipo triple negativo, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global y libre de enfermedad²⁷.

En nuestro caso hallamos concordancia con los trabajos que muestran al CLP como una variante con peores factores pronósticos, en el estadio de afectación ganglionar y porcentaje de Her 2 neu positivo, ya que el grupo de pacientes con CLP tuvieron mayor grado de estadificación ganglionar N3 y peor evolución, lo cual se reflejó en menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. No encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad de diagnóstico, tamaño tumoral, multicentricidad, receptores hormonales positivos y porcentaje de mastectomía.

Tabla 2. Comparación con otros autores

Autor	N (CLC/CLP)	SG	SLE
Bentz (1998)	66/12	p<0,002	p<0,002
Weinder (1992)	25/16	NS	p<0,05
Sahin (2017)	210/23	p<0,05	p<0,05
Haque (2019)	114859/401	p<0,001	-
Jacobs (2012)	58/7	NS	NS
Narendra (2015)	103/52	NS	NS
Ohashi (2016)	32/11	NS	NS
Riegé (2020)	94/18	p>0,006	p>0,004

Teniendo en cuenta la menor disponibilidad de plataformas genómicas en nuestro medio debido a la situación socioeconómica, el diagnóstico de carcinoma lobulillar exige un correcto trabajo multidisciplinario, con adecuada clasificación histopatológica e inmunohistoquímica ambas de implicancias terapéuticas. Consideramos de suma importancia, contar con trabajos diseñados con mayor número de pacientes para sumar la evidencia necesaria y así poder definir conductas terapéuticas adecuadas al perfil clínico-patológico y evolutivo de este tumor.

CONCLUSIÓN

En este estudio descriptivo, donde se compararon las características clínico-patológicas entre el CLC y el CLP, hallamos que el CLP tuvo mayor estadificación ganglionar N3 e indicación de quimioterapia adyuvante, además de peor evolución, lo que se vio reflejado en una menor supervivencia global y libre de enfermedad. En base al manejo similar entre estas dos entidades, es necesaria la disponibilidad de trabajos de investigación que brinden más información a fin de planificar un tratamiento adecuado a las pacientes diagnosticadas con CLP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.
- 2 SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. National Cancer Institute.
- 3 Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65 – 79 years of age. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2003; 12:1061– 6.
- 4 Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254 – 63.
- 5 Wheeler JE, Enterline HT. Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating. *Pathol Ann.* 1976; 11:161-88.
- 6 Rakha E, Ellis I. Lobular breast carcinoma and its variants. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2010; 27: 49-61.
- 7 Roger E. Moe, Benjamin O. Anderson, Md. Distinctive Biology of Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast *Journal of Surgical Oncology* 2005;90:47–50.
- 8 Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004; 6:149-156.
- 9 Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW: Multicentricity and bilaterally in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982; 91:234-240.
- 10 Rakha EA1, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, Robertson JF, Blamey R, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Ellis IO Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008 Jan; 44 (1):73-83.
- 11 Gatza, M. Another Breast Cancer Entity Confirmed: Genomics of Invasive Lobular Breast Cancer *Journal of Clinical Oncology*, Vol 34, No 16 (June 1), 2016: 1838-1839
- 12 Amy E McCart Reed, Jamie R Kutasovic, Sunil R Lakhani and Peter T Simpson. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research* 2015 17:12
- 13 Martinez y Azzopardi (1979) Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 3,467-488
- 14 Page DL, Anderson TJ: Infiltrating lobular carcinoma. In: *Diagnostic histopathology of the breast.* New York: Churchill Livingstone; 1987: 219–226.
- 15 Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol* 1998; 11:814–22.
- 16 Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG (1992) Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 23:655–662
- 17 Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP et al (2008) Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol*98:314–317
- 18 Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29:390-395.
- 19 Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating ductal carcinoma? *Cancer.*1994;73:1673-1677.
- 20 Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer.*1973; 31:110-116.
- 21 Cocquyt VF et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(4):361-7.
- 22 Niamh Conlon, MB, Dara S. Ross, MD, Jane Howard, Jeffrey P. Catalano, BA, Maura N. Dickler, MD, and Lee K. Tan. Is There a Role for OncotypeDx Testing in Invasive Lobular Carcinoma? *The Breast Journal.*2015; 21: 514–519.
- 23 Weidner N, Semple JP. Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1992; 23:1167–71.
- 24 S. Sahin, F. Karatas, U. Erdem, B. Hacıoglu, K. Altundag. Invasive Pleomorphic Lobular an Adverse Prognostic Factor on Survival in Patients with Breast Cancer. *The American Surgeon* 2017; 83: 359-364.
- 25 Jacobs M, Fan F, Tawfik O. Clinicopathologic and biomarker analysis of invasive pleomorphic lobular carcinoma as compared with invasive classic lobular carcinoma: an experience in our institution and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2012;16: 185–9.
- 26 Narendra S, Jenkins SM, Khor A, Nassar A. Clinical outcome in pleomorphic lobular carcinoma: a casecontrol study with comparison to classic invasive lobular carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19:64–69.

27 R. Ohashi, M. Matsubara, Y. Watarai, K. Yanagihara, K. Yamashita, S.-I. Tsuchiya, H. Takei and Z. Naito. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: a comparison of cytopathological features with other lobular carcinoma variants. 2016 John Wiley & Sons Ltd Cytopathology 2017; 28: 122–130.

28 Haque, W. Arms, A., Verma, V., Hatch, S., Butler, B., Teh, B. Outcomes of pleomorphic lobular carcinoma versus invasive lobular carcinoma. The Breast 43 (2019) 67 – 73.

DEBATE

Dr. Uriburu: Antes de empezar a hablar de las conductas y métodos más precisos y minuciosos sea en inmuistoquímica o plataformas, la morfología y la histopatología siguen siendo lo básico y fundamental y eso no cambia. Está abierto a discusión el trabajo de los doctores Reigé, López Breccia, Santillan, Silvestre Begnis. Los invito a que me pidan la palabra a través del chat o que a través de él puedan hacer sus preguntas. Mientras tanto, yo voy a hacer algún comentario y alguna pregunta. Es interesante como nos mostró el doctor cómo está aumentando la incidencia en las series publicadas que van del 5 al 15% de los carcinomas lobulillares para ellos en este presente trabajo está en el orden del 23, la verdad que es llamativo este aumento de la incidencia. Yo le quería preguntar porque también lo mencionó como lo vinimos leyendo históricamente en todas las series los días desde que estudiamos, se sigue arrastrando ese mayor porcentaje de multicentricidad y bilateralidad, que incluso el doctor lo mencionó. Ustedes mencionaron que no había diferencias significativas en cuanto a la multicentricidad entre que fueran clásicos o pleomórficos, pero lamentablemente no lo vi y no mencionaron la bilateralidad, ¿es que no tuvieron o sería bueno si nos podés mencionar ese dato? Porque seguimos diciendo que tiene mayor bilateralidad, pero en la experiencia la verdad es que me parece que no es tan así. Y si tenés el número o el porcentaje de bilateralidad. Y lo otro es, que está claro que tuvieron diferencias significativas entre los pleomórficos y los clásicos en cuanto a mayor compromiso axilar, mayor incidencia de Her2 todo lo cual conlleva a un peor pronóstico, yo les pregunto, ¿esto puede ser un factor de peso? y también por ahí también lo está preguntando el Dr. Cassab, ¿puede ser un factor de peso esta subclasificación del pleomórfico como para tomar decisión en cuanto a indicación de quimioterapia neoadyuvante?

Sr. Reigé: Sí, primero la tasa de carcinoma lobulillar va en aumento claramente por los factores epidemiológicos que vimos antes. También hay otro dato muy interesante, que salió en una revista publicada hace 3 años, que estamos viendo que hay pacientes con antecedentes de HPV cervical con cáncer de mama como factor de riesgo mujeres jóvenes. Hay un trabajo europeo de casi 3.000 pacientes que encontraron HPV y muchos de ellos pueden ser lobulillares. Con respecto a la bilateralidad, nosotros no lo estuvimos estudiando en este momento, en el próximo trabajo que estamos haciendo porque vimos que a partir de los 10 años que yo lo comenté en las curvas, empezaron a recaer pacientes contralateral, pero como este trabajo es hasta el años 2018 y teníamos ese seguimiento, esto lo vamos a analizar en un próximo trabajo que estamos terminando que tiene que ver con bilateralidad y multicentricidad en todo estos tipos de carcinoma. Por lo tanto la respuesta: nosotros no estudiamos esta variable ahora.

Con respecto a la quimioterapia que preguntó el Dr. Cassab. Sí, nosotros creemos que todos los tumores pleomórficos y realmente tenemos la sensación de quien tiene la indicación de quimioterapia independientemente, obviamente los que tiene Her2 positivo tienen que tratarse con trastuzumab y otras serie de tratamientos, pero todas las pacientes que nosotros consideramos que son tumores pleomórficos indicamos tratamientos de quimioterapia, independientemente del tamaño tumoral y del estado axilar. Creemos que en sí, se comporta muchas veces como tumores triple negativo inclusive, de muy mal pronóstico y en los primeros dos o tres años inclusive la recaída, que es lo que vimos en estas dos curvas.

Dr. Uriburu: Doctor Isetta querés ampliar la pregunta porque vos preguntabas si aplicar la quimioterapia neoadyuvante te sirve para dar una respuesta y eventualmente para cambiar el esquema, ¿esa es tu pregunta o querés ampliarla?

Dr. Isetta: No, la idea es esa o sea, pudiendo usar primero neoadyuvancia después ver si el tumor está respondiendo o no. Y la respuesta no fue completa, fue una respuesta parcial ahí ya estoy dispuesto a usar otro esquema, ¿no?

Dr. Reigé: Yo disiento un poquito de la idea de la neoadyuvancia de un tumor pleomórfico porque el diagnóstico de tumores pleomórfico muchas veces es con la pieza entera porque muchas veces de estas pacientes tienen punciones con parte de tumores lobulillares y zonas pleomórficas, inclusive el Her, cuando Isabel Fran me podría relatar nos o Sandra Sancones si están en pantalla, vimos zonas de Her positivo con zonas de Her negativo. Entonces yo creo que acá la neoadyuvancia con punciones o con biopsias parciales, podría tener un infladiagnóstico o un mal diagnóstico anatomopatológico. Cuando los patólogos en punciones, cuando nosotros hacemos una punción y diagnóstica carcinoma lobulillar pleomórfico muchas veces nos ponen necesitamos la pieza completa para tomar la conducta. Por lo tanto, excepto tamaños tumorales arriba de 3 cm, nosotros somos partidarios de sacar la pieza completa, hacer el gangliocentinelado porque tenemos el estado axilar y después indicar la quimioterapia. Obviamente que todos sabemos, los que hacemos oncología, que la respuesta a la neoadyuvancia en todos los tumores habla de la posibilidad de que si no responde cambiar el esquema, pero en estos casos me parece que nosotros somos partidarios de tener un muy buen análisis anatomopatológico de toda la pieza por todas estas variantes y variables que tienen los carcinomas lobulillares pleomórficos. Y los carcinomas lobulillares puros son muchas veces de tan buena de grado de diferenciación y tan baja invasión glandular y linfática que muchas veces no responden y cambiamos el esquema de quimioterapia cuando en realidad lo que tendríamos que hacer es hormoterapia porque en sí tienen una muy buena respuesta a la terapia hormonal. O sea independientemente del tamaño creo que los carcinomas lobulillares es un capítulo que tendríamos que evaluar primero la anatomía patológica

como corresponde y después si es necesario decidir la conducta de quimioterapia que creo que es para discutirlo. Hay oncólogos clínicos que nos pueden ayudar en esta disquisición. Pero cuando nosotros lo presentamos al comité, creo que tener una muy buena anatomía patológica y a parte porque son dos respuestas totalmente diferentes: los lobulillares responden muy bien, inclusive al letrozole que al tamoxifeno. Que la respuesta del lobulillar clásico a la hormono terapia es mucho mejor que inclusive la quimioterapia. Por eso creo que hay que tener cuidado cuando uno indica neoadyuvancia porque la respuesta es pobre muchas veces porque no tiene invasión vascular linfática, bajo grado nuclear y por lo tanto tiene muy buena respuesta a la hormonoterapia y no a la quimioterapia neoadyuvante.

Dr. Uriburu: Bien y esto sigue hablando un poco de la heterogeneidad de estas lesiones. Ambas preguntas son de imágenes la Dra. Dalila Vilaller de Rosario te pregunta si han analizado y si vieron diferencias imagenológicas entre ambos tipos de carcinoma lobulillar.

Dr. Reigé: No, nosotros no basamos en la anatomía patológica, no estudiamos la parte de imágenes. Ahora, nosotros estamos en un nuevo grupo de trabajo que estamos haciendo algunos trabajos, pero prospectivos con respecto a tipos de cáncer lobulillar y carcinomas ductales y otros tipos con diagnóstico y ver si hay alguna discordancia entre senografía, ecografía, resonancia y biopsias definitivas, pero nosotros no lo estudiamos en este trabajo. Esto es más un trabajo de patología y de sobrevida.

Dr. Uriburu: Bien, y una última pregunta. Doctora Mirta Calissano te quiere preguntar, está relacionado con imágenes también. Si dado que la correlación clínica radiológica y muchas veces es discordante aun con buenas imágenes y si aconsejarían la resonancia magnética de apoyo cuando tienen una punción de lobulillar pleomórfico.

Dr. Reigé: Sí, casi todos los lobulillares, independiente que sea clásico o pleomórfico, cuando tenemos una punción de carcinoma lobulillar pedimos estudio de resonancia para ver multifocalidad y bilateralidad. La doctora López Breccia va a trabajar en ese punto en un nuevo trabajo que estamos haciendo porque ahora todos estos lobulillares estamos viendo cuál fue la evolución a largo plazo y cuáles son bilaterales para ver cuál es la diferencia. Pero sí creo que el carcinoma lobulillar es el que necesita más imagen porque hay mucha discordancia inclusive la clínica sigue siendo soberana hubo 3 o 4 casos últimos que tenía senografía y ecografía negativa clínica, creo que lo único que no nos da la computadora ni el video es el tacto, los que hacemos oncología sabemos el valor del tacto y del examen clínico por lo tanto y en el lobulillar muchas veces la experiencia de tocar la mama y encontrar esas diferencias subjetivas creo que hay que tenerlo en cuenta. Pero claramente los carcinomas lobulillares son los que más discordancia y lo dije en una de las primeras diapositivas, hay discordancia entre clínica, seno, eco, punciones citológicas y punciones histológicas, por lo tanto creo que hay que tener mucho cuidado en ese tema.

Dr. Uriburu: Esta sí es la última, tanto el Dra. Calisano como el Dr. Fuleston preguntan si han tenido algún caso con acsitis o carcinomatosis peritoneal.

Dr. Reigé: Sí, como nosotros hacemos oncología ginecológica en sí también, uno de los problemas de los carcinomas lobulillares que hay metástasis ováricas y metástasis en peritoneo mucho más que los carcinomas ductales NOS. Últimamente las pacientes con acsitis que hemos hecho laparoscopia para ver si entra en esquema de neoadyuvancia o citorreducción óptima. Nosotros hacemos cirugía en ovario ultraradical hacemos un esquema de laparoscopia cuando tenemos carcinomatosis peritoneal para la biopsia, tenemos creo que 2 casos con antecedentes de carcinoma lobulillar con metástasis ovárica o peritoneales y hay 1 solo caso con tumor de origen desconocido o sea nunca encontraron el primario y la biopsia del ovario que tenía metástasis y peritoneal era carcinoma lobulillar y en la mama nunca le pudimos encontrar el primitivo. Por lo tanto, creo que es lo que lo que alguna vez escuché a alguien decir que es el gran simulador el carcinoma lobulillar.

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.