



XV Congreso Argentino e Internacional de Mastología

REVISTA ARGENTINA DE **MASTOLOGÍA**

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volúmen 40
Número extraordinario
Octubre 2021



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

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

CONSEJO ASESOR EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Cicero De Andrade Urban (Brasil)

Dra. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)

Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)

Dra. Ana Lluch (España)

Dr. Vicente Martínez de Vega (España)

Dr. Juan Palazzo (USA)

Dr. Vicente Valero (USA)

COMITÉ CIENTÍFICO DEL XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA

PRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

SECRETARIA

Dra. Mariela Motta

MIEMBROS

Dr. Gastón Berman

Dr. Federico Coló

Dr. Roberto Elizalde

Dra. Verónica Fabiano

Dra. Alejandra García

Dr. Eduardo González

Dr. Ernesto Korbenfeld

Dr. Daniel Lehrer

Dra. Romina Moreau

Dr. Julián Mosto

Dr. Adrián Nervo

Dra. Cristina Noblía

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dra. Luisa Rafailovici

Dra. Flavia Sarquis

Dr. Héctor D. Vuoto

Dr. Alejandra Wernicke

EDICIÓN Y DISEÑO

Adosmouse - Estudio de diseño gráfico

adosmouse@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL

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

C1058AAT - Buenos Aires, Argentina

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

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

ISSN 0326-2219

Sumario

DISCURSO INAUGURAL

- 5** Discurso inaugural XV Congreso Argentino e Internacional de Mastología.
Juan Luis Uriburu

CONFERENCIAS

- 12** Evaluación de TILs y PDL1 en el manejo del cáncer de mama triple negativo. ¿Cuánta evidencia más necesitamos?
Roberto Salgado
- 20** Rol actual de la radioterapia en la irradiación de las áreas ganglionares.
Philip Poortmans
- 25** Nuevas tendencias en reconstrucción mamaria y terapia radiante.
Philip Poortmans
- 32** Screening personalizado.
Elizabeth Anne Morris
- 41** Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Tamizaje en Cáncer de Mama 2021.

49 Sobrediagnóstico y sobretratamiento del cáncer de mama en el año 2021.
Juan Luis Uriburu

PREMIO MEJOR E-POSTER XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA SAM 2021

62 Radioterapia Intraoperatoria, reporte preliminar de la primera cohorte de pacientes tratadas en la Unidad de Mastología - CEMA.
Lisandro Benitez Gil, Carla Vildoza1, Gonzalo Tabares, German Soso, Daniela Latuada, Luis Reñé, Eduardo Alvarado Arichuluaga, Cristian Micheri, Sandra Sarancone, Mariano Traglia, Juan Bautista Reñé, Florencia Cuadros, Alejandro Carbone, Soledad Muñoz, Alejandro Alvarez Gardiol, Alfonso Benitez Gil.

70 Reglamento de Publicaciones

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dr. Juan Luis Uriburu

DISCURSO INAUGURAL XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA

Como Presidente de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM) es un honor y un placer para mí poder darles hoy la bienvenida a este XV Congreso Argentino e Internacional de Mastología y agradecerles que estén aquí y allí, del otro lado, participando de esta reunión tan especial, que nos toca llevar adelante durante estos dos días, con sumo orgullo y responsabilidad.

Decía hace 15 meses, al asumir la presidencia de la SAM, que estamos viviendo una situación mundial inesperada, impensada e increíble. Que afecta a la sociedad toda y que ha cambiado, tal vez definitivamente, nuestra conducta como individuos, como profesionales, como sociedad. Y que posiblemente modifique los parámetros que hasta ayer cada uno de nosotros tenía sobre la normalidad.¹

Decía también que el futuro, por definición es incierto, pero que en aquel entonces, hablar de futuro era la incertidumbre multiplicada. Y a ello no escapaba la organización de este congreso, uno de los objetivos primordiales de cada gestión directiva. Y decíamos que confiábamos en poder organizarlo con la calidad que nos caracteriza, cuando aún creíamos que un año y medio después podríamos reunirnos, como siempre lo hicimos, de modo presencial.

Por necesidad, en los tiempos que nos toca vivir, pusimos especial dedicación en la estrategia digital de la SAM, compuesta por el sitio web y nuestra extensión hacia la comunidad a través de las redes sociales, Facebook, Instagram y Twitter, tan bien coordinadas por nuestra agencia de comunicación.

Y en cuanto a Educación Médica Continua, la larga experiencia que tiene la Sociedad Argentina de Mastología en cursos a distancia, nos facilitó, en las actuales condiciones de distanciamiento social, que todos los clásicos cursos presenciales que dictamos, incluidos los bienales, los anuales, los cursos cortos o “módulos”, así como las sesiones científicas de los últimos jueves de cada mes, hayan podido continuar dictándose en forma virtual, de manera “online”, al menos hasta que la situación mejore y podamos volver a reunirnos.

Como dice un amigo mío, “lo que sucede, conviene”. El actual distanciamiento que impidió congregarnos personalmente y nos obligó a la virtualidad, por otro lado ayudó a “acortar las distancias” con colegas del interior del país y también del exterior y a tener en todas nuestras actividades científicas y docentes concurrencias más numerosas que las que acostumbrábamos a tener de modo presencial. A la luz de los resultados obtenidos, esta es una herramienta que ha llegado para quedarse y, en el futuro, con la finalización del distanciamiento tan ansiada por todos, habrá que reformular todas estas reuniones, también este congreso, para transformarlas en híbridas o mixtas, y así seguir llegando a más profesionales para que no necesiten trasladarse desde distancias lejanas para poder participar.

También, debido a la difícil situación que por la que tuvimos que atravesar, durante esta gestión tomamos la decisión de brindar más servicios al asociado, lo que se tradujo especialmente en actividades científicas no aranceladas; algunos cursos, foros y módulos y hoy, por vez primera, este congreso argentino de mastología es sin cargo para los miembros de la SAM.

Tenemos un programa que hemos decidido condensar en sólo dos días, poniendo énfasis en las sesiones educacionales, conferencias plenarias y simposios; todas ellas con la participación central de destacados colegas extranjeros, a quienes agradecemos su buena predisposición que jerarquiza nuestro congreso.

Seguimos sosteniendo la gran utilidad práctica que nos brindan los consensos que la Sociedad Argentina de Mastología viene realizando desde hace muchos años, trabajando mancomunadamente con la Academia Nacional de Medicina y con otras sociedades médicas. En este congreso, esta tarde se hará la presentación del último Consenso Nacional Inter Sociedades sobre Tamizaje en cáncer de mama, en el que se ha venido trabajando desde el inicio de esta comisión directiva, hace más de un año. Por supuesto es intención de esta gestión, en lo que queda del período, continuar desarrollando nuevos con-

senos inter-sociedades para beneficio de todos nuestros consocios y médicos de todo el país.

Otra novedad, no sólo de este congreso, sino también de las acciones de la sociedad para sus miembros, será la presentación, también esta tarde, del nomenclador de prácticas de la SAM, tarea que hemos venido desarrollando, no sólo en este período, sino en varias gestiones anteriores y que, somos conscientes de ello, será una tarea ardua para la sociedad, a partir de ahora, con el objetivo de llegar a lograr el reconocimiento que se merece el especialista por su trabajo. Ardua tarea, repito, pero, como dice otro amigo, “la peor gestión es la que no se realiza”.

Ahora quiero retomar el tema de la educación médica continua que mencioné anteriormente, y permitirme y que me permitan, dedicarle unos minutos a ella.

Considero que estamos viviendo una crisis de educación.

Hoy se habla mucho, y con razón, de igualdad; de no discriminación. Estimo que los cimientos más fuertes que podrían y deberían ponerse para desterrar diferencias, es precisamente brindar acceso a la educación. La educación hace grandes a los pueblos. Es lo único que nivela, equipara, soslaya diferencias sociales, económicas, culturales, de credos.

Nelson Mandela, un personaje al que admiro, incluso con su pasado, que supo convertir, dijo que “la educación es el arma más poderosa que puedes usar para cambiar el mundo”. Y lo dijo alguien que en algún momento de su vida utilizó otro tipo de armas. También decía: “es el gran motor del desarrollo personal. Es a través de la educación, que la hija de un campesino puede convertirse en médica, o que el hijo de un minero puede convertirse en jefe de la mina”.

La educación es uno de los factores que más influye en el avance y progreso de las personas y sociedades. Permite no sólo obtener conocimientos y valores, sino que además se desarrollen hábitos, habilidades, costumbres, creencias y formas de actuar.² Es el mecanismo de movilidad social más eficaz que existe: impide que se perpetúe el círculo vicioso de la pobreza, promueve la igualdad de oportunidades y reduce la desigualdad social.³

Una sociedad compuesta por ciudadanos alfabetizados y educados puede asegurar un mejor futuro económico, político, social y cultural. Eso sí, para que la educación sea capaz de facilitar la consecución de estos logros en el largo plazo, es necesario que sea equitativa,

inclusiva y de calidad.

Vivimos en lo que se ha dado en llamar “sociedades líquidas”, caracterizadas por los cambios vertiginosos, la incertidumbre y las innovaciones tecnológicas. En un reciente congreso sobre educación, la inmensa mayoría de los expositores ponían de relieve la dificultad de preparar hoy a los niños y jóvenes para el mercado laboral del futuro, ya que la rapidez de las innovaciones nos impide saber cómo será ese mercado laboral. Sin embargo, todas estas personas coincidían en una cosa: la educación tiene el papel fundamental de dotar a las personas de las capacidades y destrezas necesarias para desarrollar un pensamiento crítico que les permita hacer frente a todos esos retos que ahora mismo no podemos siquiera adivinar.³

Nos toca vivir una era de globalización y movilización. Los jóvenes buscan otros horizontes para poder desarrollarse. Pienso que lo triste de ello es que esto ocurra por no poder realizarse en su propia tierra. Debería ser nuestra obligación brindarles a nuestros hijos las herramientas para lograrlo en casa y que no tengan que ir a buscarlas a casa del prójimo.

Espero que con las acciones que venimos desarrollando en Educación Médica Continua en la Sociedad Argentina de Mastología, contribuyamos y aportemos nuestro grano de arena para mantener viva la llama de la educación y, por qué no, colaborar para que nuestra Argentina vuelva a ser aquel país que tanto brilló por su educación y formación de jóvenes no sólo universitarios, sino también en la escuela primaria y secundaria.

Quiero agradecer y reconocer al Comité Científico del congreso, encabezado por el Dr. Luciano Cassab, y a todos sus colaboradores, que, doy fe, han trabajado incansablemente para que este congreso sea el éxito que, descuento, lo será. Muchas gracias por tu trabajo Luciano y el de tu fantástico equipo. También a los directores de las sesiones educacionales y simposios, panelistas y oradores. El éxito es el resultado del trabajo de cada uno de ustedes.

Agradezco a la Comisión Directiva que me acompaña en la gestión desde hace 15 meses, con trabajo, responsabilidad y amistad: a los Dres. Cassab, Isetta, Loza, Cortese, Allemand, Candás, Hauszpigiel, Bustos, Terrier, Azar, Maciel, Schejtman, von Stecher, Levit, Billin-

ghurst y Barchuk.

Agradezco a todos los ex-presidentes que me precedieron. Excepto al primero, conocí a todos ellos y de cada uno tuve aprendizaje y me considero discípulo de varios. También agradezco a tantos miembros de otras tantas comisiones directivas de las que me tocó participar, por su amistad y colaboración.

Doy gracias una vez más a mis maestros: mi padre, Julio Vicente Uriburu, el Dr. Leonardo Mc Lean y el Dr. Edgardo Bernardello. Todos ellos Maestros Ilustres de la Mastología y en su momento presidentes de esta sociedad; que tanto me enseñaron en mastología y, más importante aún, en valores de la vida.

Gracias también a mi grupo de trabajo, el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, integrado por los Dres. Lucas Corgorno, Juan Isetta, Gabriela Candás, Agustina González Zimmermann, Santiago Acevedo, Alejandra Williams y Agustina Bemí. También los Dres. Daniel Vuoto, Alejandra García y Marcia Sigal. Y nuestras fellows actuales, las Dras. Delfina Ocampo y Julia Berwart. Así como a nuestra enfermera María. De todos ellos me nutro y aprendo cada día.

Agradezco al staff de la SAM por su constante entrega para que todo fluya: señoras Estela Cabral, Edith Blanco, Agustina Cortese, Mariano Coronel, y también a Inés Vuoto y su equipo, y a nuestros asesores de comunicación, Inés Peralta Ramos y Orlando Molaro.

En nombre de la Sociedad Argentina de Mastología agradezco a la industria farmacéutica, que siempre nos apoya y con quienes contamos en estos tiempos tan especiales, para seguir desarrollando proyectos en conjunto. También doy gracias al equipo de soporte técnico que sé, brindarán toda su experiencia para que este sea el mejor de los congresos virtuales.

Agradezco especialmente a mi familia; a mi mujer Silvina y a mis cuatro hijos, Ignacio, Pedro, Clara y Agustina, por seguir tolerando al marido y padre ausente durante muchos fines de semana, entre otras faltas. Ya resta un poco menos.

Colegas y amigos, continuamos viviendo una situación social mundial excepcional. Pero la vida continúa y debemos seguir en marcha. Confío en que este congreso será un éxito; el éxito que se merece luego de muchas horas y jornadas de trabajo invertidas en él por tanta

gente y que, doy por descontado, obtendremos gracias a la participación de todos. Y dicho éxito lo mediré en el provecho que obtendrá cada uno de ustedes, que nos comprometen con su presencia y con su apoyo.

Declaro de este modo inaugurado el XV Congreso Argentino e Internacional de Mastología.

Muchas gracias.

Juan Luis uriburu

5 De septiembre de 2021

REFERENCIAS

1. Uriburu, Juan Luis: Discurso del nuevo Presidente de la Sociedad Argentina de Mastología, Dr. Juan Luis Uriburu, en ocasión de la asunción de su mandato (2020-2022). Rev Arg Mastol 2020; 39 (142):20-32. ◀
2. Morales, Adriana: Importancia de la educación. <https://www.todamateria.com/importancia-de-la-educacion/> 30/05/2019 ◀
3. Álvarez, Cristina: ¿Por qué es importante la educación en el siglo XXI? <https://ayudaenaccion.org/ong/blog/educacion/importancia-educacion-siglo-xxi/> 10/12/2019 ◀

XV CONGRESO ARGENTINO
E INTERNACIONAL
DE MASTOLOGÍA



Dr. Roberto Salgado



Evaluación de TILs y PDL1 en el manejo del cáncer de mama triple negativo. ¿Cuánta evidencia más necesitamos?

“Lo que ves ,es todo lo que hay”

Daniel Kahneman

No poseo conflictos de interés

Muchas gracias por la invitación a dar esta conferencia sobre la evaluación de PD-L1 en el manejo del cáncer de mama Triple negativo.

Mi cita favorita es “Lo que ves, es todo lo que hay” de un psicólogo muy famoso, Daniel Kahneman y que en realidad será lo más importante de mi charla.

Para hablar de PD-L1 debemos mencionar también los TILs (tumor-infiltrating lymphocytes / Linfocitos tumorales). Les mostraré cómo podemos utilizar ambos en nuestra práctica diaria.

Los TILs poseen un alto nivel de evidencia como factor pronóstico (IB). La pregunta ahora es ¿Está cambiando nuestra práctica? Considero que debería utilizarse como un factor pronóstico más, junto con todos los otros, como el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar. Se cuestiona que no alcanza un nivel de evidencia IA, es decir, de utilidad clínica, pero ¿cuál es el nivel de evidencia de los otros factores pronósticos que venimos utilizando hace décadas? ¿Cuál es el nivel de evidencia de la invasión linfovascular o del índice de activi-

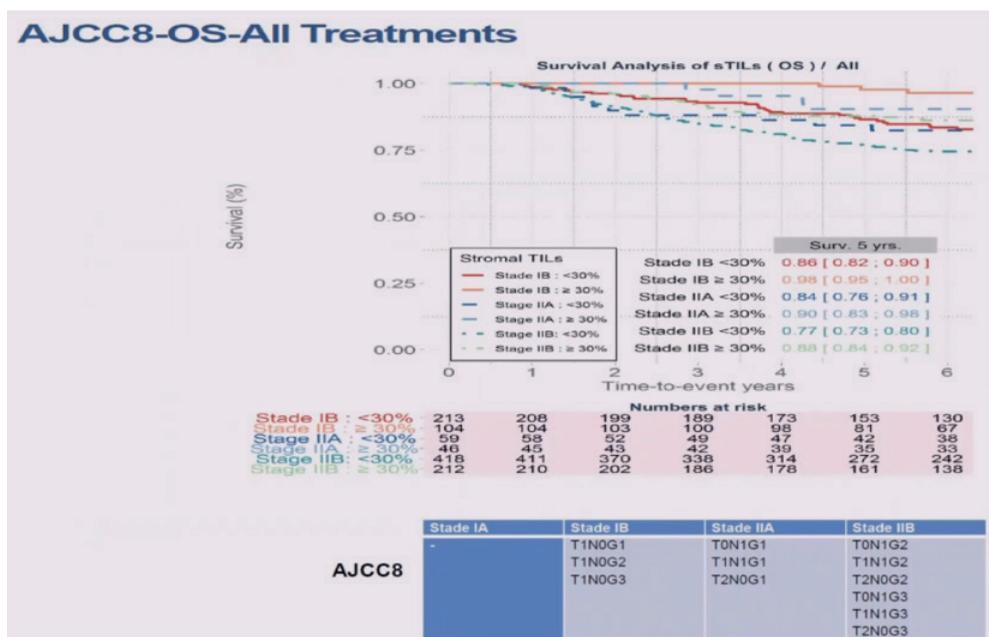
dad mitótica o del grado histológico? ¿Alguna vez fueron estudiados en forma prospectiva? La respuesta es, no. La razón por la que los utilizamos es porque nos dan una idea de la evolución de los pacientes cuando analizamos la combinación de todos ellos. Y también deberíamos incluir a los TILs. Se están llevando a cabo estudios para poder usar los TILs como una variable binaria con el fin de escalar o desescalar el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

Hoy diré que los TILs son un factor pronóstico muy útil, porque nos dan información que no nos brindan las otras variables.

¿Cómo debemos utilizar los TILs?

Pueden ayudarnos a decidir qué tratamiento dar, por ejemplo: Imagínense un caso de una paciente mayor con comorbilidades, y que presenta un tumor de 2 cm con 70% de TILs. El pronóstico es bueno, entonces los TILs nos permiten optar, para esa paciente en particular, por un esquema de quimioterapia menos agresivo, por ejemplo, 4 ciclos en vez de 6. Así, es como los utilizan muchos oncólogos hoy en día, pero otros todavía se resisten, porque consideran que los TILs no tienen el nivel de evidencia IA como para tomar conducta clínica. Los estudios ya están en curso y seguramente algún día vamos a poder usar TILs como variable binaria para escalar o desescalar tratamientos, usar o no usar una determinada droga. Debo decir que, al día de hoy, no deben utilizarse en forma independiente, sino que deben ser analizados en conjunto con el resto de los otros factores pronósticos.

Gráfico 1.

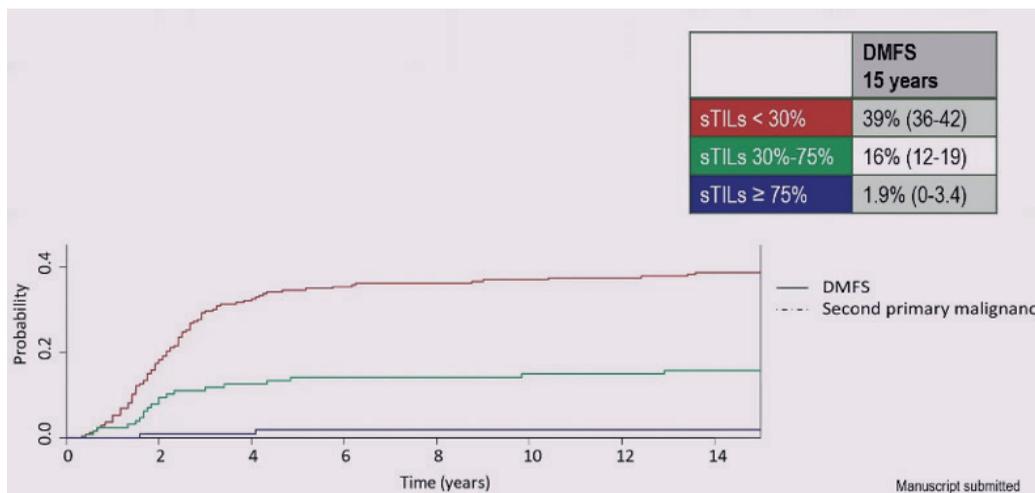


Como ejemplo, en el gráfico 1 perteneciente a un estudio ya presentado, que incluyo 9 estudios prospectivos fase 3 y más de 2 mil pacientes, podemos ver que una paciente con cáncer de mama triple negativo estadio IB con más de 30% de TILs, alcanza casi 100% de supervivencia. Una paciente en estadio II, con un tamaño tumoral de

hasta 2 cm, con muchos TILs, tiene mejor evolución que las pacientes con estadio I y pocos linfocitos. Entonces pueden darse cuenta de que uno podría cambiar la estadificación de tumores triple negativos en base a la cantidad de TILs.

En este estudio el grado histológico no fue relevante como factor pronóstico y esto ha sido confirmado también por muchas otras publicaciones. Esto sugiere que los TILs, en tumores triple negativos serían en realidad mucho más importantes que el grado histológico. Sin embargo, muchos oncólogos se siguen guiando por el grado histológico para tomar una conducta terapéutica. No debería ser así ya que es el sistema inmunológico el que determina la evolución de estas pacientes y no el grado histológico o el índice mitótico. Es por ello, que la inmunoterapia funciona en los cánceres de mama triple negativos y no tanto en los tumores luminales, donde las variables histopatológicas clásicas son las que determinan su evolución.

Gráfico 2.



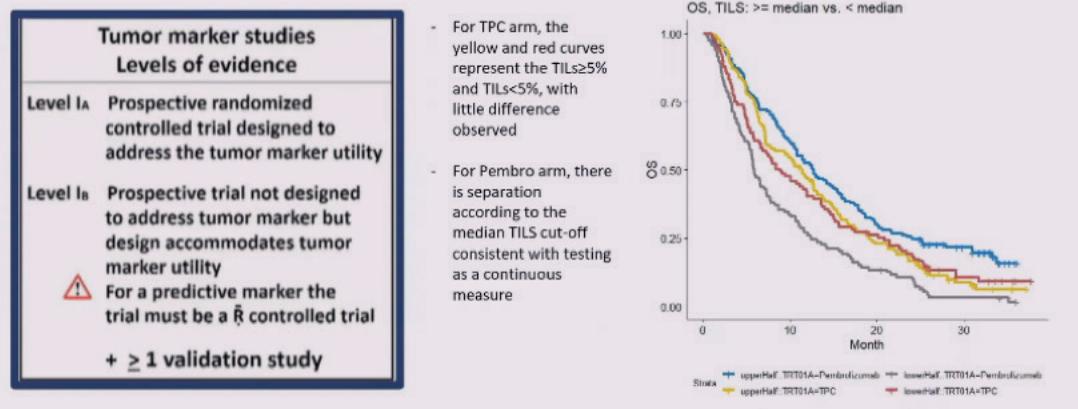
En un estudio de 500 pacientes de alrededor de 40 años con cáncer de mama triple negativo, identificamos un grupo que había sido seguido 15 años y que nunca había recibido quimioterapia. En el gráfico 2 podemos ver que aquellas pacientes cuyos tumores presentaban mayor porcentaje de TILs (>75%) tenían un riesgo de recidiva inferior al 2%.

Todas estas pacientes son tratadas habitualmente con esquemas de quimioterapia demasiado extensos y quizás las estamos sobretratando. Los TILs podrían ser de utilidad para definir el tratamiento. No existe ninguna otra variable que nos dé hoy esta información en los tumores triples negativos, es la inmunidad la que nos va a marcar la diferencia, no el grado histológico o las características del tumor.

Si hablamos sobre predicción, el estudio fase 3, KEYNOTE-119, con un diseño sencillo, pembrolizumab vs. quimioterapia, fue negativo para PD-L1 como valor predictivo. Pero al analizar los TILs en el gráfico 3, se observa como predicen el beneficio en supervivencia global del Pembrolizumab en el cáncer de mama metastásico triple negativo.

Gráfico 2.

OS in subpopulation defined by TILs median cutpoint (TILs \geq 5% vs. $<$ 5%)



El IMpassion130 es un estudio sumamente importante, muy debatido, muy controversial y estoy muy contento de que se haya hecho, porque introdujo la inmunoterapia en el cáncer. Ya conocemos los datos que mostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo PDL1 positivo.

Los autores de este estudio hicieron una comparación de todas las pruebas disponibles y más utilizadas por los patólogos para determinación de PD-L1 (SP142, SP263 y 22C3) y concluyeron, según mi interpretación, en que hay muchas pruebas que pueden predecir el beneficio de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo, pero basándose en sus propios datos. Para decir que una prueba es mejor que otra no debe hacerse comparando el HR o tasas supervivencia, sino analizando la interacción entre el biomarcador y el tratamiento. Esta es una opinión y estoy seguro de que no todos estarán de acuerdo, por eso es necesario debatir.

Si en los ensayos se analiza el HR para PD-L1 y TILs juntos y luego por separado siempre se encuentran valores similares. Lo cual sugiere que cuando está uno presente siempre está el otro. Y tiene lógica porque todos los ensayos de PD-L1 están basados en el sistema inmune (PD-L1, TILs y las células plasmáticas)

La actualización del IMpassion130, muestra que si están los dos presentes (TILs y PD-L1), podríamos identificar las pacientes que van a tener mejor respuesta a la inmunoterapia (tumores enriquecidos inmunológicamente), pero hay que ser muy cuidadosos, ya que este es un análisis de subgrupo y seguramente no tenga poder estadístico.

El dosaje de PD-L1 es costoso, por eso los patólogos utilizan la presencia o no de TILs para decidir a quién solicitarlo. El concepto es que los TILs y el PD-L1 forman parte del mismo fenómeno biológico. De hecho, se ha podido ver una correlación lineal entre ellos. Para tener uno se debe tener el otro.

La industria está hoy muy interesada en pruebas de diagnóstico y biomarcadores. Nosotros discutimos con muchos patólogos, organizaciones internacionales como el Colegio Americano de patólogos, el Latinoamericano, la Sociedad Europea de Patología, grupos de expertos, entre los que está el "TILs working group" y hemos escrito un editorial publicado en *Lancet Oncology* 2020¹, que aliento a todos a que lo lean, vale la pena, porque los estudios de ahora no son claros y esto es importante para todos los oncólogos, los patólogos y también para la industria, ya que se genera mucha confusión en el campo de la terapia inmunológica. Por ejemplo, en el estudio de IMpassion131 de cáncer de mama triple negativo, el resultado fue negativo con un diseño muy similar al IMpassion130.

Si planteamos un caso de todos los días, un cáncer triple negativo con abundantes linfocitos, pero cuya determinación de PD-L1 fue totalmente negativa para SP142. En base a lo que presenté sobre los TILs, que predicen beneficio y buena evolución, como oncólogos ¿qué hacemos, nada? ¿Ignoramos el hecho de que hay tantos TILs? ¿Le pedimos al patólogo que lo vuelva a evaluar, o que considere usar otro tipo de ensayo de PD-L1? Lo importante es que ahora sí conocemos que hay algunas pruebas que son menos sensibles, que la determinación de SP142 tiene menos sensibilidad que otras pruebas, pero todas predicen beneficio. Hoy podemos decir que este caso fue un falso negativo. Con la prueba que determina SP142 se pasan por alto pacientes que podrían beneficiarse con la inmunoterapia. Esto no es una cuestión de juicio, sino una cuestión fáctica de evidencias publicadas en los últimos meses.

¿Qué pensarían los oncólogos de nosotros los patólogos si les dijésemos que vamos a optar por una de tres pruebas diagnósticas existentes, todas con distinta sensibilidad para la determinación de receptores hormonales, dependiendo de la droga que deseen utilizar para tratar a una paciente con cáncer de mama hormono dependiente? Esto significa que se nos van a "perder" algunas pacientes, es decir, van a dejar de tratar a un grupo de pacientes. Esto no es de buena práctica. ¿Lo mismo ocurriría para el Her2, aceptaríamos pruebas

distintas con distintos puntos de corte para distintas drogas u órganos? Tampoco lo haríamos para PI3K. Entonces, ¿por qué lo aceptamos para PD-L1?

¿Por qué aceptamos estas pruebas de diagnóstico combinado (CdX), cuando en realidad sabemos que hay mucha evidencia de que este modelo no funciona en nuestra práctica diaria?

¿Por qué los patólogos somos tan críticos de estas pruebas de diagnóstico combinado? Porque creemos que los ensayos clínicos están diseñados para validar un biomarcador o una droga, pero no una prueba diagnóstica. La comunidad médica es la que debe determinar las características y utilidad de estas pruebas, no un ensayo clínico ni tampoco la industria. Somos nosotros como comunidad médica, junto con la industria, junto con los pacientes y junto a las autoridades regulatorias quienes debemos validarla.

Este es el nuevo marco que propongo para trabajar, usar TILs y PD-L1 juntos de una manera reproducible. La evidencia es clara, no es un biomarcador perfecto, pero es muy útil en la práctica diaria. Solamente necesitamos un microscopio, hematoxilina-eosina y entrenamiento, que se puede realizar gratuitamente a través de una herramienta virtual (www.tilsinbreastcancer.org). La evaluación de los TILs la podemos hacer al momento del diagnóstico, otorgando un puntaje a la cantidad de linfocitos que observamos, solo se necesitan unos minutos más de trabajo.

Sabemos que una paciente con un tumor triple negativo estadio I con muchos TILs tiene una excelente supervivencia a 5 años, independientemente del tratamiento. Estamos hoy sobre tratando a muchas de estas pacientes.

La presencia de TILs y la determinación de PD-L1 predice la respuesta a la inmunoterapia, lo que es lógico ya que la inmunoterapia necesita que las células del sistema inmunitario estén presentes.

Si los patólogos nos acostumbramos a informar la presencia de TILs en nuestra práctica diaria y no solo ante la solicitud específica, el oncólogo contará con esta importante información pronóstica y predictiva en el informe histopatológico inicial. Lo que le permitirá agilizar la tomar decisiones terapéuticas.

Cuando los pacientes desarrollan metástasis, el anticuerpo PD-L1 debe dosarse en el tumor primario y no en la metástasis. Por supuesto que si no tenemos esa posibilidad entonces la determinación de deberá hacerse sobre la metástasis.

Si no tenemos células inmunológicas no tendremos PD-L1. Si estamos ante la presencia de gran cantidad de TILs, probablemente no importe qué prueba diagnóstica utilicemos siempre y cuando esté validada siguiendo los estándares internacionales de calidad.

El mensaje más importante de mi conferencia es que el uso de cualquier biomarcador en la práctica clínica debe ser consensuado entre los patólogos, oncólogos, pacientes, instituciones regulatorias y la industria. Hasta ahora ha sido todo un proceso impulsado solamente por la industria. Tenemos que admitir también, que los oncólogos clínicos se concentran fundamentalmente en la eficacia y muchas veces no saben los problemas que enfrentan los patólogos para implementar el uso de biomarcadores.

En nuestro grupo, TIL-WG (International Immuno-Oncology Working Group) intentamos trabajar con todos los actores involucrados. Los invito a ver el video de nuestro grupo en YouTube, donde podrán encontrar información muy útil sobre este tema.

Los TILs, no son una moda y no estoy aquí para defenderlos, sino para presentarles la evidencia y dependerá de la comunidad decidir su implementación. Algunos patólogos dicen que no lo implementan porque los oncólogos no lo piden, pero yo creo que en realidad el oncólogo no conoce toda la evidencia. Otros patólogos son más proactivos y los informan. Hay que explicar por qué es importante y uno tiene que saber por qué es importante para poder explicarlo. Otros patólogos esperan que aparezcan en las guías internacionales. Sin embargo, ya existen algunas que mencionan su importancia para la práctica clínica, aunque aún no han sido formalmente introducidos, confío que esto va a ocurrir pronto.

El grupo de trabajo TIL-WG nuclea a más de 500 patólogos de 43 países. Hay algunos de Argentina, yo soy de Chile. También hemos incluido a oncólogos, estadistas y académicos, sumando así más de 600 miembros. Hemos realizado más de 50 publicaciones.

Les pido que sean parte de este grupo de trabajo, para poder colaborar con el desarrollo de los biomarcadores inmunológicos, no solamente en cáncer de mama, sino en otros cánceres también.

Ojalá les haya interesado la charla, aún cuando no estén de acuerdo con todo lo que dije, pero aquí estamos para discutir. Los invito a todos a formar parte del TIL-WG.

Muchas gracias

REFERENCIAS

1. Salgado R, Bellizzi AM, Rimm D et al. How current assay approval policies are leading to unintended imprecision medicine. *Lancet Oncol.*2020;21(11):1399-1401 ◀

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dr. Philip Poortmans

Rol actual de la radioterapia en la irradiación de las áreas ganglionares.

Soy Philip Poortmans, radio-oncólogo de Amberes, Bélgica. Es un placer presentar mi charla sobre “Rol actual de la radioterapia en la irradiación de las áreas ganglionares”.

No poseo conflictos de interés con respecto a esta presentación. Soy Medical Advisor de una compañía que produce equipos para radioterapia intraoperatoria “Sordina IORT Technologies Spa”.

Tras una breve introducción voy a comentar el estudio EORTC 22922-10925. Presentaré los resultados a 10 y 15 años y cómo interpretarlos.

El drenaje linfático de la mama se dirige a los tres niveles axilares (Nivel I- III), a la fosa supraclavicular (Nivel IV) y a la cadena mamaria interna. (CMI). La tasa de ganglios afectados a nivel de la cadena mamaria interna varía de acuerdo a la localización el tumor primario y al compromiso de los ganglios axilares. El porcentaje es mayor en el caso de los tumores ubicados en el CII (drenaje a CMI: 42,9%).

Los resultados de la radioterapia post mastectomía han sido publicados por el grupo EBCTCG en 2014.¹ Se ha demostrado que la radioterapia disminuye la tasa de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres con ganglios positivos, independientemente del número de ganglios comprometidos y el tipo de adyuvancia recibida (quimioterapia, hormonoterapia). El beneficio fue mayor cuando el vaciamiento axilar fue incompleto o no se realizó y menor cuando no se incluyó la pared torácica. En los trabajos analizados la gran ma-

yoría de las pacientes recibieron radioterapia completa de las áreas ganglionares, incluyendo la cadena mamaria interna.

Sabemos que el riesgo relativo de cardiotoxicidad aumenta 7,4% por cada Gy recibido en el área cardíaca y que la asociación con la quimioterapia lo incrementa aún más. Esto fue demostrado en un trabajo publicado en 2007², que comparó un grupo de pacientes tratadas con quimioterapia utilizando el esquema CMF y que fueron irradiadas vs otro que no, con un seguimiento de 20 años (RT+ QT vs no RT: HR = 3.6 95% CI = 2.00 a 6.51). Esto se asocia a los datos publicados por Cuzick en 1987, sobre un metaanálisis de pacientes que habían vivido más de 10 años tratadas con mastectomía radical modificada vs mastectomía simple y radioterapia. Aquellas que fueron irradiadas presentaron menor tasa de supervivencia.³

Hemos mejorado muchísimo con respecto al pasado. Por ejemplo, la dosis a nivel del corazón ha disminuído de 13 Gy a menos de 5 - 2 Gy. En un trabajo danés publicado en 1999 utilizando un esquema de radioterapia que hoy no podríamos aceptar, no se evidenció aumento de la mortalidad asociada a cardiotoxicidad.⁴

El EORTC randomizó pacientes con cáncer de mama EI- III, con ganglios axilares positivos y/o tumor de localización central o medial a recibir radioterapia de la cadena mamaria interna y fosa supraclavicular (CMI/FSC) o no. Se incluyeron más de cuatro mil pacientes, con edad media 54 años. Lo importante es que, el 45% no tenía compromiso de los ganglios axilares, y el 85% había recibido tratamiento sistémico adyuvante. El control de calidad fue muy importante para determinar la dosis de tratamiento. Se utilizó un "Dummy run" (simulación), un plan de radioterapia basado en un paciente virtual y también se realizó un detallado seguimiento de las pacientes tratadas. En el año 2015 se publicaron los resultados en la revista "The New England Journal of Medicine".⁵ Con un seguimiento de 10.9 años, el dato más relevante fue con respecto a la recurrencia a distancia, 3.7% a favor de la radioterapia ganglionar. La muerte por cáncer de mama específica disminuyó un 2,6% en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna.

Este trabajo, junto al ensayo canadiense⁶ y un estudio de cohorte danés⁷, demostraron que la supervivencia libre de enfermedad a 10 años se ha incrementado con la radioterapia de la cadena mamaria interna, en especial debido a la disminución de la tasa de metástasis a distancia. La supervivencia global y específica por cáncer de mama presentaron también una tendencia favorable en las pacientes que recibieron radioterapia ganglionar. La tasa de efectos secundarios

fue un poco más alta en el grupo con radioterapia de la cadena mamaria interna, aunque limitados y en algunos casos transitorios. Tampoco se asociaron a un incremento de la mortalidad.

Los resultados con un seguimiento medio de 15,7 años (“resultados bis”), fueron publicados el año pasado en “Lancet Oncology”.⁸ La recurrencia por cáncer de mama luego de la radioterapia de la cadena mamaria interna (RT CMI) fue más baja ~ 3%, debido a la disminución de la tasa de recurrencia a distancia. No hubo aumento de incidencia de otros carcinomas, incluyendo el cáncer de mama contralateral y pulmonar. El incremento en supervivencia global no fue significativo, pero sí la disminución de la mortalidad específica por cáncer de mama en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna (15,5% sin RT CMI vs. 12,9% con RT CMI).

El resultado más significativo fue el incremento de los efectos secundarios a 15 años en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna, en especial relacionados a complicaciones pulmonares tardías y cardíacas, sin embargo, algunas fueron solo transitorias.⁹ No tuvo influencia el lado de la mama irradiada. Hay que mencionar que muchos de estos datos fueron obtenidos en pacientes irradiadas antes de la incorporación de técnicas de radioterapia más modernas. En cuanto a supervivencia global, las pacientes que recibieron RT de la cadena mamaria interna tuvieron una tasa de supervivencia del 75% a los 14,2 años vs 13 años quienes no la recibieron. Considero que esta diferencia media de supervivencia de 1,2 años es importante.

Los resultados preliminares del metaanálisis del EBCTCG sobre radioterapia de áreas ganglionares que incluyó 14 estudios y 13,500 pacientes fue presentado en San Antonio 2018. Analizaron los resultados de los estudios más nuevos con respecto a los más antiguos. Como se esperaba, los estudios más recientes presentaron resultados más favorables. Las pacientes que recibieron radioterapia de áreas ganglionares tuvieron menos recurrencias y las tasas de recaída en los estudios más modernos fueron a su vez menores. Lo mismo ocurrió al analizar la mortalidad específica por cáncer de mama, los ensayos más antiguos presentaron a 10 años tasas del 36% y los más nuevos del 18% y en estos se evidenció el beneficio de la radioterapia. El dato más relevante fue, que el incremento en la mortalidad debido a la radioterapia observado en estudios anteriores, a partir del año 1989 no se evidenció más.

¿Cómo podemos mejorar?

En un estudio del año 2001 basado en control de calidad, se observó que si todos las pacientes hubiesen sido tratadas correctamente el beneficio en supervivencia a 10 años hubiera sido del 5%, pero debido a una distribución de dosis sub-óptima, fue del 3.8%.¹⁰ Hoy mediante la utilización del scanner de planificación, sumado al concepto de irradiación de volúmenes blanco y a las recomendaciones de las guías de ESTRO, podemos alcanzar una distribución de dosis mucho mejor y probablemente mejores resultados que en el pasado. Y junto a las técnicas más modernas de radioterapia (3D e IMRT volumétrico), asociadas al control respiratorio podemos disminuir mucho la dosis al nivel del corazón y en un futuro podremos disminuirla aún más.

Para concluir, la radioterapia de áreas ganglionares mejora la evolución, con muy bajo nivel de toxicidad a largo plazo (15,7 años). No hemos visto un impacto negativo del tratamiento en cuanto a la mortalidad, pero debemos seleccionar bien quienes son las pacientes que más se beneficiarán. Si lo hacemos, debemos hacerlo bien.

Con una radioterapia óptima y una planificación individualizada, podemos tratar los volúmenes exactos, aumentar la dosis en los volúmenes blanco, disminuir la dosis a nivel de los órganos en riesgo, y obtener mejores resultados.

Muchas gracias por su atención.

REFERENCIAS

1. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet*. 2014;383: 2127-35. ◀
2. Hoening MJ, Botma A, Aleman B, et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-year Survivors of Breast Cancer. *JNCI*. 2007;99:365-375. ◀
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:15-29. ◀
4. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J, et al. Morbidity and mortality of ischemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet*. 1999;354:1425-30 ◀
5. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:317-27 ◀
6. Whelan T, Olivotto I, Parulekar W, et al. Regional Nodal Irradiation in Early Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:307-16. ◀
7. Thorsen LB, Vrou Offersen B, Dano H et al. DBCG-IMN: A Population- Based Cohort Study on the effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node- Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:314-320. ◀
8. Poortmans PM, Weltens C Fortpied C et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III Breast Cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1602-10. ◀
9. Poortmans PM, StruiKmans H, De Brouwer P, et al. Side Effects 15 Years After Lymph Node Irradiation in Breast Cancer: Randomized EORTC Trial 22922/10925. *JNCI*. 2021;113(10):1360-1368. ◀
10. Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial. 22922/10925 in Stage I-III breast cancer. *Int J Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1399-408. ◀

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dr. Philip Poortmans

Nuevas tendencias en reconstrucción mamaria y terapia radiante.

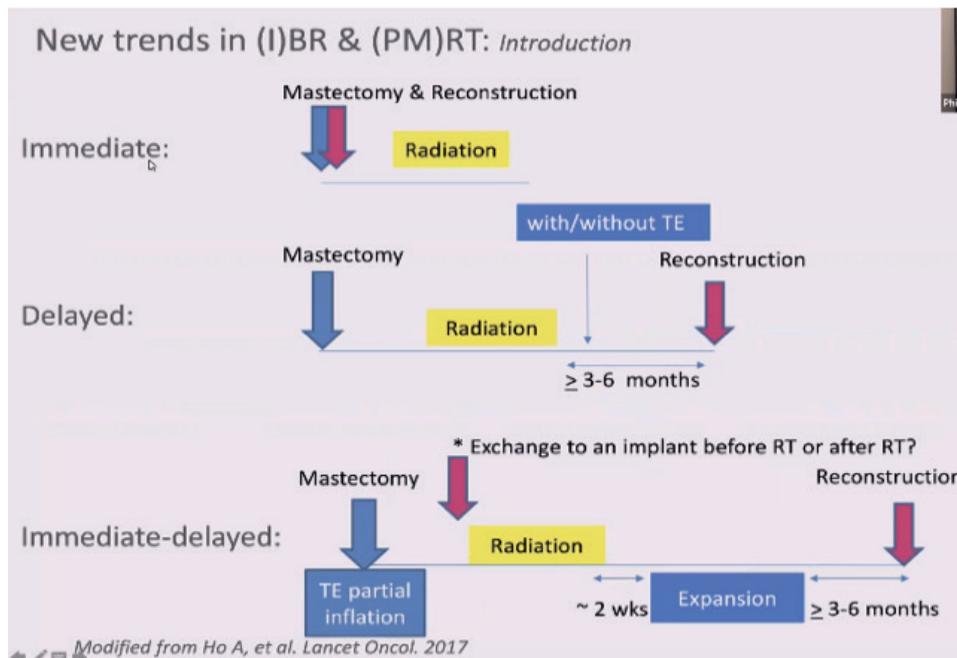
¿Cuáles son los objetivos principales de mi presentación?

Explicar el principio de los volúmenes blanco, que el tejido mamario residual post mastectomía y las recurrencias locales dependen del tipo mastectomía realizada. De qué manera la radioterapia se puede adaptar al riesgo de recurrencia y el concepto de la importancia del abordaje multidisciplinario del cáncer de mama.

A modo de una breve introducción sobre este tema que actualmente está llamando mucho la atención, en 1975 no había publicaciones sobre la combinación de radioterapia y reconstrucción mamaria. Ahora en 2021, hay muchísimas. ¿Por qué? Porque la radioterapia después de la mastectomía disminuye el riesgo de recaída y mejora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, en especial cuando los ganglios son positivos. Al mismo tiempo, la tasa de reconstrucción mamaria está aumentando sobre todo utilizando implantes.

En los Estados Unidos 36,4% de las pacientes candidatas a cirugía conservadora son tratadas con mastectomía y reconstrucción mamaria. En el pasado ese porcentaje era solo 11,6%. La tasa de pacientes de bajo riesgo a las que se les realiza una mastectomía bilateral por un cáncer de mama unilateral ha aumentado de 1,9% a 11,2%. Las pacientes quieren mantener la simetría y un aspecto cosmético correcto, pero siempre existe el riesgo de complicaciones.

Gráfico 1.



El momento para realizar la radioterapia varía: mastectomía con reconstrucción inmediata seguida de radioterapia, o mastectomía, radioterapia y después reconstrucción, o algo intermedio, colocación de un expansor tisular luego de la mastectomía, radioterapia y finalmente la reconstrucción mamaria (gráfico 1).

La radioterapia aumenta el riesgo de complicaciones de la reconstrucción mamaria y la reconstrucción

mamaria inmediata post-mastectomía, podría comprometer a su vez la administración de la radioterapia.

¿Cuáles son los retos técnicos?

- Las características de la pared torácica.
- Cómo irradiar la dosis prescripta al volumen blanco.
- La heterogeneidad del tejido.
- La irradiación ganglionar, un reto que podemos manejar bastante bien si se combina con la pared torácica, después de la reconstrucción es más complicado.
- Disminuir la dosis a nivel pulmonar, corazón y a la otra mama.
- La demora en el inicio de la radioterapia por complicaciones quirúrgicas

La radioterapia ha mejorado muchísimo durante los últimos años. De una radioterapia muy "cuadrada", hacia una forma más adaptada al volumen. La distribución de la dosis se adapta a la paciente y los resultados son muy buenos tanto a nivel cosmético como para el

control local. Debemos siempre empezar por definir los volúmenes blanco, demarcarlos y, por último, prescribir la dosis dependiendo del riesgo de recaída.

Sabemos que tanto las complicaciones tempranas como las tardías están muy influenciadas por las características propias de la paciente, por ejemplo, el IMC (índice de masa corporal), la presencia de comorbilidades (ej. diabetes, tabaquismo). Hay pacientes que son más sensibles a la radioterapia y otras más resistentes. La polimialgia reumática no implica nada en especial, pero podría ser, en algunos casos, una explicación de mayor sensibilidad a la radioterapia.

No debemos olvidar que la mejor reconstrucción es el tratamiento conservador. Una reconstrucción nunca tendrá la misma calidad que un buen tratamiento conservador. Junto a dos cirujanos, Oreste Gentili y Maria-Joao Cardoso, hemos escrito un editorial, "Debemos disminuir tanto como sea posible las tasas de mastectomía". En una población en la que se realiza screening mamario creo que al menos el 80% de las pacientes podría tratarse con cirugía conservadora.

¿Qué proyecto tenemos?

Nos falta aún evidencia sobre la interacción entre la radioterapia y la reconstrucción mamaria. Existen un montón de creencias y opiniones, pero la medicina no está basada en creencias. Hemos formado un grupo en busca de lograr un consenso internacional sobre radioterapia post mastectomía, con el fin de demostrar que la radioterapia y la reconstrucción mamaria pueden formar un "feliz matrimonio".

Es un proyecto muy importante, con varios objetivos que motivaron publicaciones. Voy a mencionar cada uno. Este proyecto se realizó con la ayuda del ESTRO (Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología) y el proyecto FALCON para la determinación de volúmenes blanco.

¿Cuáles han sido los resultados?

El primero: "Tejido residual post mastectomía", en la revista *Annals of Surgical Oncology*.¹ Demostramos que el tejido residual post mastectomía depende del tipo de mastectomía realizada, Nipple-sparing (NSM), skin-sparing (SSM), de la zona de la mama donde se encuentra el tumor y también de la técnica quirúrgica. La gran mayoría de las recurrencias ocurren en el tejido residual luego de la mastectomía y en los vasos linfáticos.

Gráfico 2.

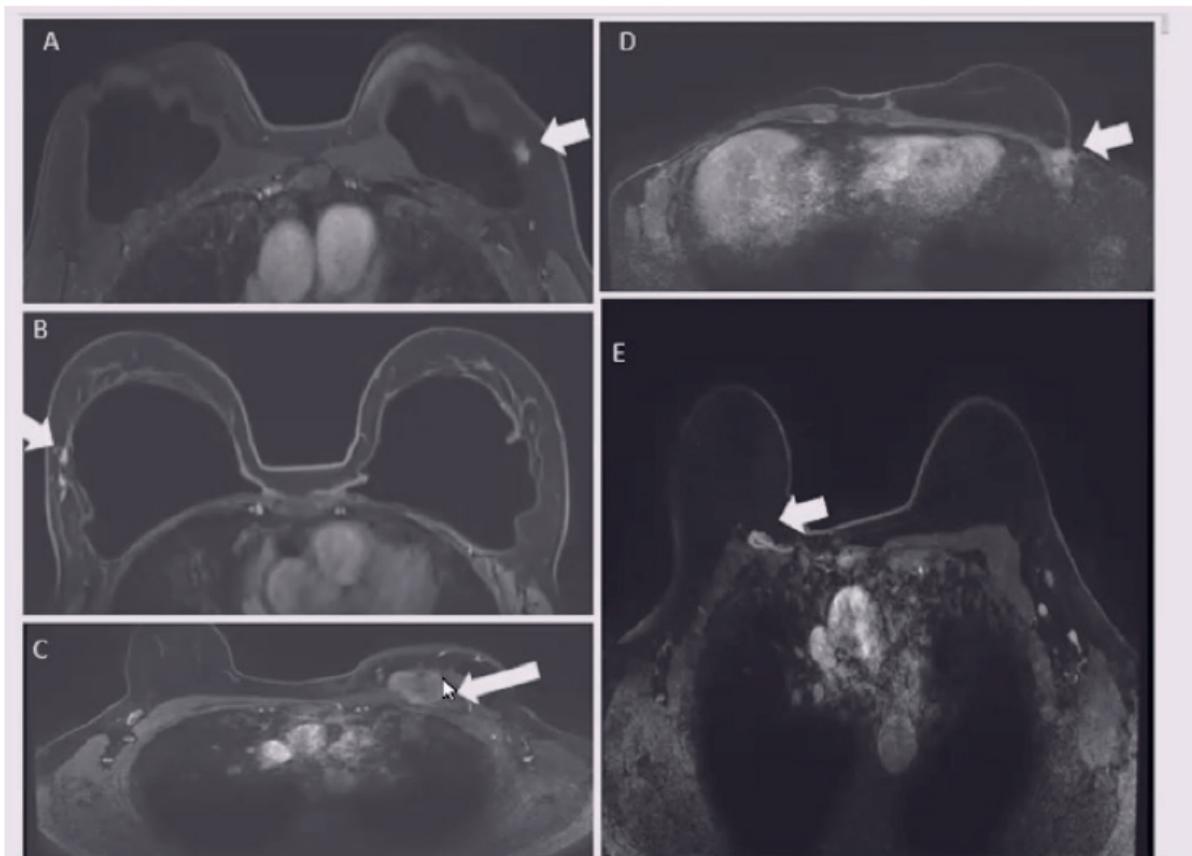


Fig. 3 Magnetic resonance imaging showing local recurrences (LR) after breast reconstruction. **a–c** LR after retro-pectoral implant reconstruction. **a, b** LR at subcutaneous location, **c** LR at the anterior border of and invading the pectoralis major, at the superior portion of the reconstructed breast (defined as chest wall or subcutaneous LR). **d, e** LR in cases of autologous-based reconstruction. **d** LR and the lateral

edge of deep inferior epigastric perforators (DIEP)-based reconstruction at site of the skin-flap (skin envelope recurrence/subcutaneous). **e** LR at the anterior surface of the pectoralis major in case of transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM)-based reconstruction (chest wall recurrence)

EL segundo: “Localización de las recurrencias después de una mastectomía².” Explica la distribución espacial de las recurrencias post mastectomía especialmente relacionada con los vasos linfáticos y el tejido mamario residual (gráfico 2).

El tercero, se desarrollará en un trabajo que está aún en progreso: “Cómo definir el volumen blanco post mastectomía según el tipo de mastectomía y reconstrucción realizada”.

El cuarto: “Determinación del volumen blanco después de la reconstrucción mamaria con implante”, es tratado en la guía de ESTRO publicada en 2019 y ha sido adoptada por muchísimos países.³ Los volúmenes blanco después de la reconstrucción mamaria son los mismos que sin reconstrucción, pero excluyendo el material utiliza-

do para hacerla (prótesis, tejidos autólogos). Hay que tener en cuenta que puede cambiar la anatomía, por ejemplo, los músculos pectorales podrían encontrarse en otra posición y la piel ser mucho más fina. La importancia de los vasos linfáticos radica en que, al igual que el tejido mamario residual, gran parte de las recaídas ocurren en ellos.

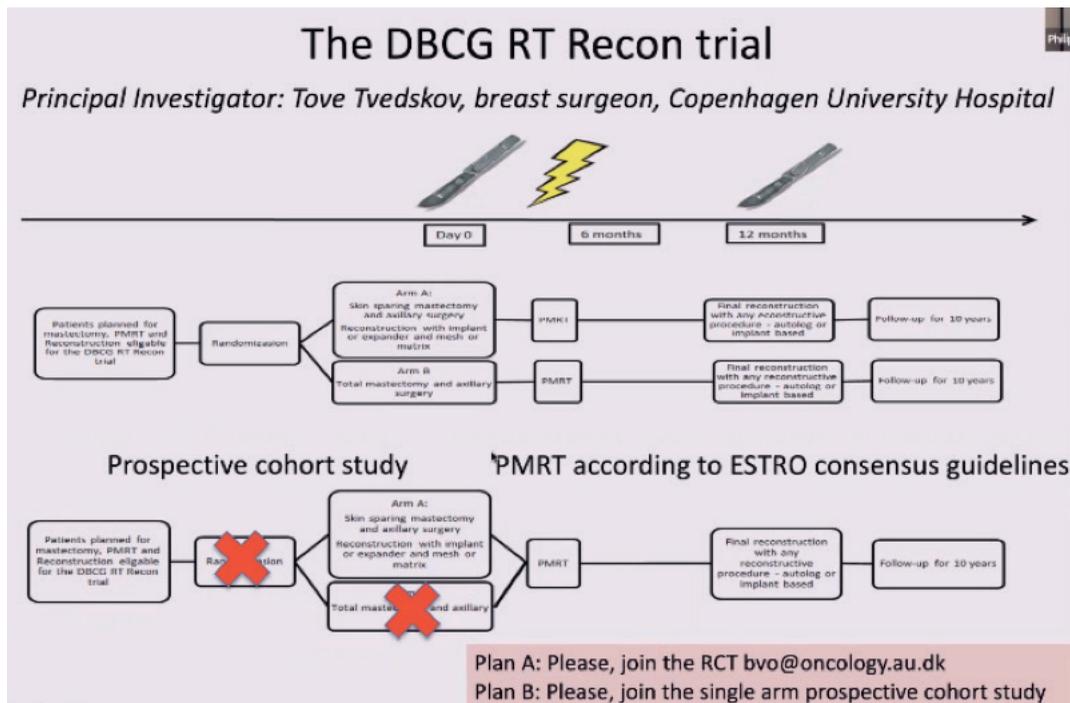
El quinto: “Determinación del volumen blanco luego de la reconstrucción mamaria con tejido autólogo”, es una guía para optimizar el manejo de estas pacientes comprendiendo de qué manera el tipo de reconstrucción autóloga (TRAM, DIEP, SIEA) modifica el volumen a ser irradiado. Es para leer con calma ya que es complicado.⁴

La técnica utilizada por el cirujano influirá en la localización y cantidad del tejido residual. Mediante una adecuada selección de las pacientes y una meticulosa planificación de la radioterapia podremos mejorar el control locorregional, disminuir el riesgo de recurrencia y las complicaciones. Los cirujanos y los radiooncólogos debemos trabajar en equipo con el objetivo principal de mejorar la supervivencia de las pacientes.

Hay muchas publicaciones de cirujanos, en especial cirujanos plásticos y guías sobre reconstrucción post mastectomía que ponen el foco principalmente en el resultado cosmético y no en el control local de la enfermedad. Es por lo que hemos publicado varios artículos sobre la importancia del tipo de mastectomía realizada, del tejido mamario residual y del estado de los márgenes post mastectomía en pacientes con DCIS. Consideramos que la verdadera belleza radica en vivir sin cáncer.⁵⁻⁷

Aún necesitamos validar lo que he dicho y para ello, entre otras cosas, se está llevando adelante un estudio multicéntrico muy interesante que compara la reconstrucción mamaria inmediata y radioterapia con la reconstrucción tardía (post radioterapia). Las pacientes tratadas con mastectomía que necesitan radioterapia y que desean una reconstrucción, son randomizadas a mastectomía con ahorro de piel y reconstrucción inmediata con implante o expansor y posterior radioterapia o mastectomía radioterapia y reconstrucción diferida un año después (gráfico 3). En caso de no querer optar por la randomización se invita a participar de un estudio de cohorte incorporándose a la rama de reconstrucción inmediata y radioterapia.

Gráfico 2.



Para concluir:

- Siempre que se pueda indicar tratamiento conservador. Si se realiza mastectomía, evaluar la indicación de radioterapia mediante una estimación adecuada del riesgo y complicaciones. Se deben tener en cuenta las distintas opciones quirúrgicas y las características y comorbilidades de la paciente.
- La determinación del volumen blanco depende de varios factores, incluyendo el tipo de mastectomía y la reconstrucción que se ha realizado. Es fundamental el trabajo conjunto entre el cirujano y el radiooncólogo
- Debemos promover que los pacientes lleven una vida sana, sin fumar y con actividad física.
- Para disminuir el riesgo de infección e inflamación post radioterapia, los antioxidantes podrían ser de utilidad. Los antagonistas de leucotrienos (montelukast o zafirlukast) o pentoxifilina con vitamina E.
- Es muy importante que participemos de los estudios prospectivos.

Muchas gracias.

REFERENCIAS

1. Kaidar-Person O, Boersma L, Poortmans PM, et al. Residual Glandular Breast Tissue After Mastectomy: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:2288-2296 ◀
2. Kaidar-Person O, Poortmans PM, Vrou Offeresen B, et al. Spatial location of local recurrences after mastectomy: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.*2020; 183(2):263-273. ◀
3. Kaidar-Person O, Vrou Offeresen B, Hol S, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2019; 137:159-166. ◀
4. Kaidar-Person O, Hermann N, Poortmans PM et al. A multidisciplinary approach for autologous breast reconstruction: A narrative (re)view for better management. *Radiother Oncol* 2021; 157:263-271. ◀
5. Kaidar-Person O, Kühn T, Poortmans PM, et al. Should we worry about residual disease after mastectomy? *Lancet Oncol* 2020; 21:1011-1013. ◀
6. Kaidar-Person O, Poortmans PM, Vrou Offeresen B, et al. What are the guidelines for immediate breast reconstruction? *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:1214-1215. ◀
7. Tramm T, Christiansen P, Vrou Offeresen B, et al Superficial margins in skin sparing and nipple sparing mastectomies for DCIS: a margin potential concern. *Radiother Oncol* 2021; in press. Doi.org/10.1016/j.radon.2021.06.018 ◀

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dra. Elizabeth Anne Morris

Screening personalizado.

Muchas gracias a los organizadores del 15° Congreso de la Sociedad Argentina de Mastología por invitarme a dar esta charla.

Hoy voy a hablar del concepto de screening personalizado para cáncer de mama, mostraré cuánto hemos avanzado en el conocimiento de esta patología en la última década. Me especializo en diagnóstico por imágenes, fundamentalmente resonancia magnética mamaria.

Hoy vivo en Davis, California, a donde me mudé hace poco, después de dejar Nueva York. Davis es conocido por tener la escuela de veterinaria número uno del mundo y un gran programa de vitivinicultura, muy similar a lo que supongo ocurre también en la Argentina. Espero que todos podamos volver a reunirnos en persona, extraño a mis amigos argentinos.

En esta breve presentación voy a hablar sobre la explosión tecnológica y cómo nos ha dado acceso a información que nunca tuvimos, especialmente información genética. Hablaremos sobre tecnología informática y de cómo nos ayuda en nuestra práctica clínica. Somos especialistas en diagnóstico mamario, dedicamos nuestro tiempo a ver imágenes mamarias, por lo que hablaremos del fenotipo imagenológico, tan importante como el genotipo. Hablaremos sobre la predicción del riesgo genético y sobre las áreas que están hoy en investigación y hacia a donde vamos. Repasaremos los avances de los métodos de aprendizaje automático para asesoramiento de riesgo genético en cáncer de mama.

Como médicos, considero que somos extremadamente afortunados por vivir en estos tiempos. Somos testigos, en tiempo real, de la explosión de la tecnología digital, la que hoy se conoce como la cuarta revolución. Estamos siendo directamente impactados por ella. Los radiólogos estamos a la vanguardia de la incorporación de tecnología en nuestra práctica diaria.

En oncología, el campo fue catapultado en 2003, cuando apareció el “Proyecto de Genoma Humano”, gracias a la colaboración de la industria y el NIH. La capacidad de secuenciar el cáncer ha cambiado el campo de la oncología enormemente. Hoy sabemos que existe una gran variabilidad en la respuesta a la quimioterapia y a otros tratamientos, que en el pasado no sabíamos por qué sucedía. Ahora tenemos la capacidad de demostrar la heterogeneidad de los distintos tumores, identificando las mutaciones presentes. Por ejemplo, en cáncer de colon, hay muchísima heterogeneidad en la población y no todos los pacientes responden al tratamiento con EGFR. Se esperaba que, a través de la identificación de mutaciones, se pudieran desarrollar “dardos mágicos” que actuaran sobre blancos específicos, de la manera en que podemos verlos hoy. La identificación de una mutación en una tirosinquinasa fue motivo de portada en la revista TIME, ya que permitió utilizar una droga target, un inhibidor imatinib (Glivec) y transformar una enfermedad fatal en una enfermedad crónica, solo mediante la toma diaria de una píldora. Lamentablemente la mayoría de los cánceres no son tan simples, por ejemplo, en mama existe más de una mutación, eso hace que sea más complejo desarrollar terapias blanco.

La revolución informática sumada al poderío de las computadoras, nos enfrenta a una era de gran aceleración a la que todos nosotros, como seres humanos debemos adaptarnos. Suena increíble que el iPhone apareció en junio del 2007 y hoy no podríamos imaginar el mundo sin él. Se ha convertido en una herramienta esencial de comunicación. El gráfico 1 nos muestra que debemos aprender a ser ágiles, adaptables y aceptar los cambios mientras la tecnología se desarrolla. Los que no lo hagan se arriesgan a quedar rezagados. El gráfico es de Thomas Friedman, del libro “Gracias por llegar tarde” y también les recomiendo otro libro de uno de mis autores favoritos, Yuval Noah Harari, “Homo Deus” para quienes estén interesados en la implicancia futura del aceleramiento tecnológico.

Antes de que el genoma fuera secuenciado, una investigadora noruega, Therece Sorlie, describió 5 subtipos moleculares de cáncer de mama. Se reconoció que los tumores debían clasificarse en distintos grupos biológicos en base a sus características moleculares. Todos

Gráfico 1.

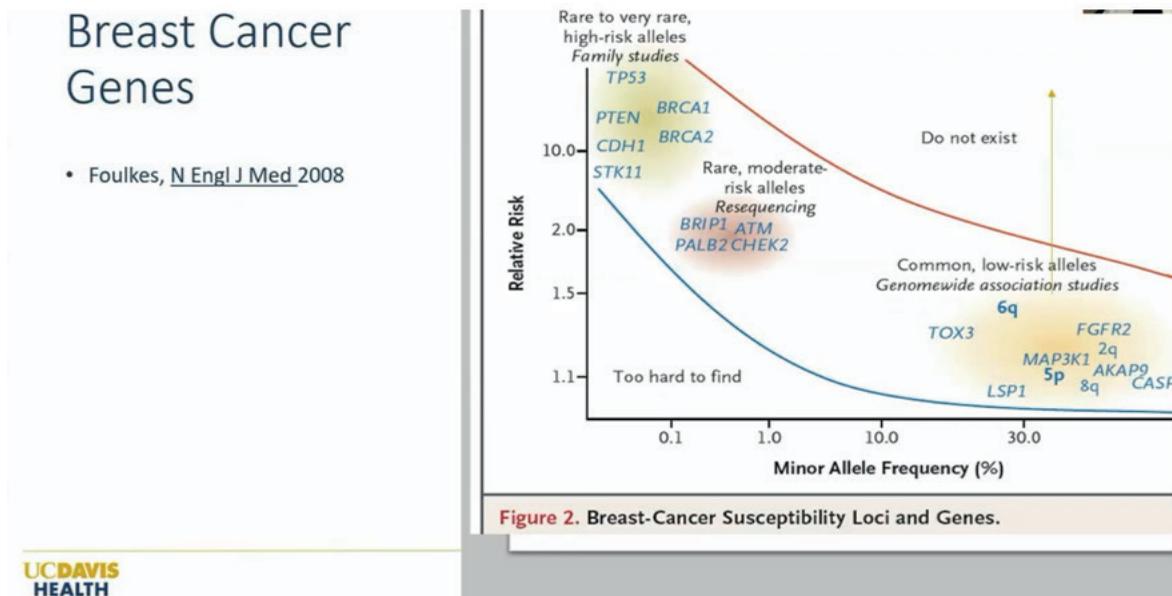


los cánceres de mama son únicos, porque existe gran diversidad de la expresión genética entre ellos, que impacta en su pronóstico y también en nuestra conducta clínica. El estudio de Sorlie fue el primero que demostró la heterogeneidad en los tumores luminales, receptor de estrógeno positivo (RE +), el subtipo más frecuente de cáncer de mama. Hay por lo menos 2 subtipos luminales: luminal A y luminal B. Desde el año 2001 ha quedado claro que dependiendo del subtipo molecular, la evolución de la enfermedad será diferente. Los luminales A tienen el mejor pronóstico y los triples negativos (TN), en general, el peor. Sin embargo, sabemos que el subtipo TN tiene mucha heterogeneidad por lo que, algunos de ellos pueden ser de muy buen pronóstico, como el acinar.

Al lograr secuenciar el genoma, los investigadores se preguntaron si sería posible conocer la composición genética de cada tumor con el fin de predecir su evolución. El estudio Oncotype Dx® es una técnica denominada RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa), que se realiza sobre el ARN obtenido de los tacos fijados en formol, incluidos en parafina. Evalúa la expresión de dieciséis genes relacionados al cáncer de mama y determina un valor conocido como RS (puntaje de recurrencia) para conocer el riesgo de recaída de la enfermedad y predecir el potencial beneficio de la quimioterapia, en tumores con ganglios negativos, RH positivos y HER2 negativo. Su utilización está validada por las guías de ASCO, NCCN, ESMO y por el consenso de expertos de St Gallen. Se ha incorporado incluso en el sistema de estadificación de la AJCC/TNMN 8th. Es un test muy instalado en nuestra en la práctica diaria.

En cáncer de mama estamos muy habituados a hablar de genes que si bien son poco frecuentes presentan alta predisposición a padecer la enfermedad, BRCA 1 y 2, PTEN, y cada vez nos familiarizamos más con genes de riesgo moderado como ATM, CHEK2 y PALB2, que hoy se incluyen en las guías de seguimiento de alto riesgo. En cuanto a los genes de bajo riesgo, aún no conocemos su implicancia clínica. Se identifican a través de estudios sobre grandes poblaciones comparando individuos con y sin enfermedad y tal vez, tomados en conjunto, se podrán utilizar también para predecir riesgo (gráfico 2).

Gráfico 2.

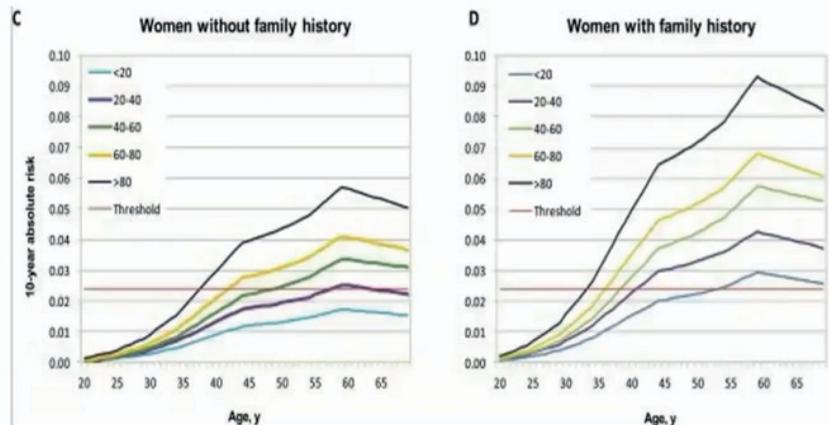


El polimorfismo puntual, denominado de un solo nucleótido o SNP, es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base. Si un SNP, ocurre en un gen, puede conducir a una variación en la secuencia de aminoácidos y predisponer enfermedades. En el gráfico 3 se pueden ver los diferentes SNP en tumores RE(+), la frecuencia alélica y las probabilidades de que la enfermedad se presente con esa variación específica. Se puede comparar también con la enfermedad RE(-).

Una manera de cuantificar SNPs es a través de un puntaje o "score" poligénico, conocido como PRS que se calcula observando la variabilidad genética. Su utilización en la práctica clínica está aún siendo desarrollada y tenemos la esperanza de que algún día podamos utilizarlo para predecir si una persona presenta un riesgo aumentado de padecer una enfermedad determinada. Es realmente importante

Gráfico 4.

Cumulative & 10-year absolute risks of developing breast cancer by percentiles of the polygenic risk score (PRS)



Hay realmente muchos trabajos llevándose adelante sobre screening personalizado, en especial en Europa. En Estados Unidos el estudio Wisdom fue diseñado para saber si los SNPs son útiles para estratificar a las mujeres y poder hacer recomendaciones.

Lo importante es entender que, el riesgo poligénico se asocia con el riesgo individual de desarrollar la enfermedad y si es elaborado en base a una gran cantidad de SNPs, podría ser una herramienta de aceptable eficacia. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres de mama ocurren en pacientes con riesgo poligénico bajo o intermedio, utilizando modelos basados en pocos SNPs, por lo que no creo que se utilicen en forma aislada para predecir riesgo.

Se investiga si la identificación de ADNc es de utilidad para predecir el desarrollo tumoral antes de que se haga visible en los estudios imagenológicos. Al día de hoy el screening a través de las biopsias líquidas no es de utilidad en cáncer de mama. Se podría utilizar en otras patologías con mayor carga tumoral. Sin embargo, creo que, en un futuro sí lo vamos a poder hacer.

Hoy debemos considerar al genotipo y también al medioambiente, donde todos los cambios genéticos ocurren. El fenotipo de los individuos surge de la combinación del genotipo y el medioambiente. Como radiólogos somos afortunados, ya que debemos enfocarnos en el fenotipo imagenológico. Las imágenes son poderosas y encierran gran cantidad de información. Históricamente los mayores avances

en tecnología informática se han focalizado en la discriminación imagenológica (cáncer vs no cáncer). Pero las imágenes no son fotos, pueden tener una gran cantidad de datos a los que podemos acceder mediante el análisis radiómico, observando la relación entre los píxeles. La información puede combinarse luego con la genómica y a ese análisis se lo conoce como radiogenómica.

¿Quién hace este tipo de trabajo?

Grandes equipos colaborativos integrados por individuos cuyos caminos antes nunca se hubiesen cruzado. Distintas instituciones se agrupan a través de analistas de sistemas e ingenieros informáticos para desarrollar algoritmos con el fin de interpretar las imágenes.

Existe vasta información a cerca de como el fenotipo imita al genotipo, voy a mostrar dos ejemplos. El primero es del grupo TCGA, Breast Phenotype Research Group, que recibe el apoyo del NCI. Utilizaron las imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM), para saber si las firmas radiómicas son capaces de predecir qué tumores evolucionarán mal. Encontraron que los datos obtenidos a través de las imágenes son tan confiables como los obtenidos con las plataformas genómicas Oncotype DX®, PAM50, Mammaprint®. Es decir el fenotipo imagenológico puede predecir el riesgo de la misma manera que las plataformas genómicas. Esto es remarcable, porque demuestra que los hallazgos imagenológicos se correlacionan con la información genómica y la variabilidad genética.

En un trabajo que hicimos en MSKCC, pero con una muestra más pequeña, pudimos observar la misma correlación entre la información obtenida por las imágenes y el Oncotype Dx®. Entonces planteamos que esta podría ser una manera más económica de evaluar el riesgo de recurrencia o que al menos se podría asociar a una plataforma genómica. Creo que estos estudios son muy interesantes, porque muestran el potencial de las imágenes

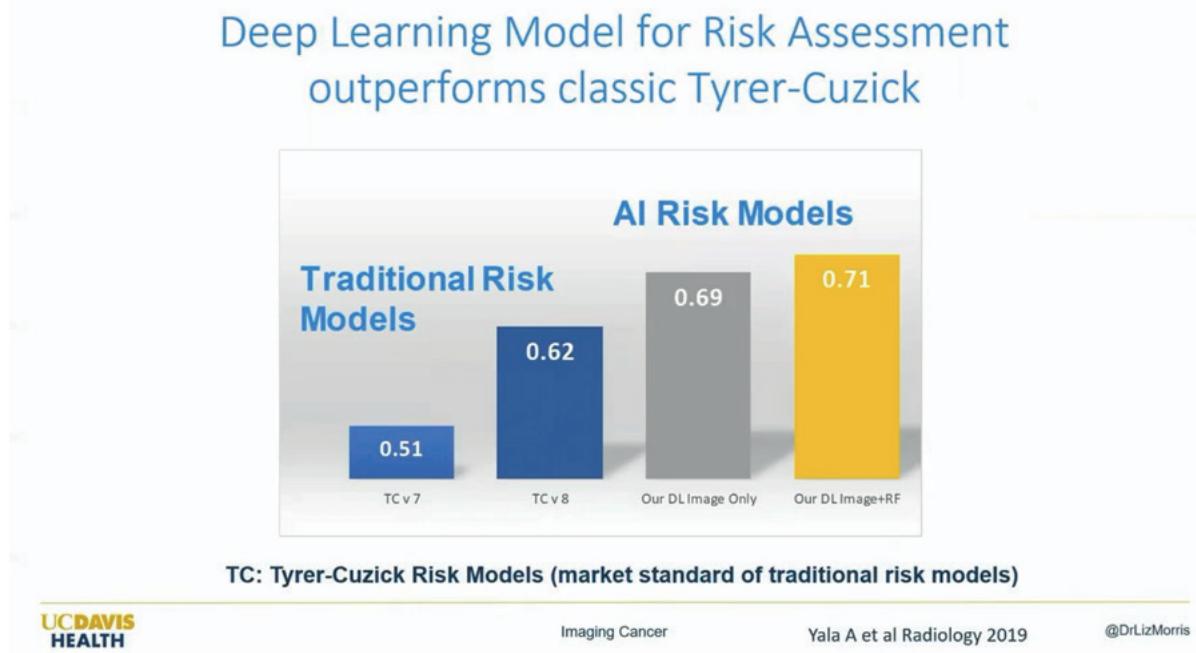
El segundo caso que quiero compartir con ustedes es mediante el análisis de imágenes mamográficas. Estamos familiarizados con el concepto de densidad mamaria, el cual no solo se asocia a mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, sino que también tiene un efecto de enmascaramiento de las lesiones. Las mujeres que poseen mamas densas presentan mayor dificultad para la detección de cáncer de mama. También sabemos que las mamas no son siempre iguales. No importa si analizamos las imágenes de RM o las ecográficas, nunca hay dos mamas iguales. Cada mujer tiene un patrón

imagenológico, su tejido realza de una manera única en la RM, sería similar a su huella digital. Nos brinda no solo información pasada, como si estuvo embarazada, si amamantó, sino que también puede predecir en el futuro quien tiene un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de mama.

Un grupo del MSKCC y del MIT analizaron una muestra de pacientes sobre la que utilizando inteligencia artificial, aplicaron un algoritmo de patrones imagenológicos con el fin de identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y también recolectaron datos de la evolución de las mismas. El algoritmo resultó extraordinario.

El mejor test comercialmente disponible para predecir el riesgo es el de Tyrer-Cuzick, que ahora incluye la variable densidad mamaria en su 8va versión. El algoritmo resultó igual o mejor (gráfico 5). Concluyeron que los modelos de estimación de riesgo de inteligencia artificial pueden predecir el riesgo de una manera sustancialmente mejor que el modelo de Tyrer-Cuzick, incluso si se lo utiliza para distintas etnias. El test de Tyrer-Cuzick, es criticado por estar basado en datos de mujeres del norte de Europa.

Gráfico 5.



Esto es muy interesante, porque nos demuestra que la imagen, como una huella digital individual, podría predecir el riesgo futuro.

En conclusión, hoy utilizamos la información genética para indicar screening de alto riesgo. La información obtenida de los estudios genómicos es muy importante y difícilmente pueda ser ignorada y sin duda será incluida en los algoritmos de screening para todas las mujeres en un futuro. Pero quiero dejar en claro el concepto de que el fenotipo imagenológico provee tanta información como las pruebas genómicas, y que seguramente en las imágenes hay datos que aún no podemos entender, pero que sirven para predecir el riesgo. Herramientas basadas en inteligencia artificial se han comenzado a desarrollar para diagnóstico mamario y creo que van a modificar y rediseñar la forma en que manejaremos a las pacientes en el futuro.

Agradezco nuevamente la invitación.

Conflictos de interés:

Investigación:

- GRAIL
- GE
- Hologic
- Komen

Juntas/Comités/Acuerdo de consultas:

- Medscape
- Bayer
- Hologic

Speaker de Guerbert

Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Tamizaje en Cáncer de Mama 2021

*Sociedad argentina
de mastología (SAM)*

*Sociedad argentina
de radiología (SAR)*

*Federación argentina de
asociaciones de radiología,
diagnóstico por imágenes y
terapia radiante (FAARDIT)*

*Sociedad argentina de genética
(SAC)*

*Sociedad de obstetricia y
ginecología de Buenos Aires
(SOGIBA)*

Asociación médica argentina (AMA)

*Sociedad argentina de terapia
radiante oncológica (SATRO)*

*Instituto de oncología
Ángel H. Roffo (IOAR)*

*Asociación argentina de
ginecología oncológica (AAGO)*

*Asociación argentina de
oncología clínica (AAOC)*

*Sociedad argentina de
cancerología (SAC)*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en nuestro país (21000 casos nuevos por año), y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer (6400 muertes por año).

El riesgo de padecer cáncer de mama de una mujer a lo largo de su vida es de 13% (1 de cada 8).

La mayoría de los cánceres son de origen esporádico (75%), es decir, en mujeres sin antecedentes familiares o mutaciones genéticas.

El elemento fundamental para controlar la enfermedad es la detección temprana (prevención secundaria) y el método aceptado para realizar esta acción y ser utilizado en los programas de tamizaje es la **mamografía**.

La mamografía es el único método de imágenes que en la actualidad ha demostrado reducir tanto la mortalidad por cáncer de mama (30-40%,) como la incidencia de cáncer de mama avanzado (25%) (compromiso local y regional), a través de numerosos ensayos clínicos randomizados. Los avances en el tratamiento del cáncer de mama no reemplazan la necesidad de las pruebas de tamizaje.

Tipos de tamizaje

El objetivo de los programas de tamizaje es la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

El tamizaje implica la detección del cáncer cuando es asintomático con el fin de mejorar el pronóstico y la sobrevida de las pacientes.

Definición tamizaje: uso de una prueba o examen sencillo en una población saludable para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas (enfermedad subclínica).

A la hora de hablar de tamizaje es importante diferenciar las principales diferencias que existen entre los tipos de tamizaje.

Tamizaje poblacional u organizado: cuando el objetivo de la prueba es la población, o algún grupo de ella (programa formal).

En este tipo de tamizaje se invita a la población seleccionada a realizarse el examen, cumpliendo ciertos requerimientos y normas administrativas, así como evaluando los resultados del mismo.

Debe recordarse, que es el tamizaje poblacional el que reduce la mortalidad por cáncer, por lo que desde nuestro lugar abogamos por su implementación.

Tamizaje oportunista o búsqueda de casos: cuando el objetivo de la prueba se limita a los pacientes que examinamos en la consulta diaria y que le permite a una paciente asintomática, detectar la enfermedad en un estadio inicial.

Definición de Riesgo

Se definen los grupos de riesgo en base a los antecedentes personales y familiares, densidad mamaria y según modelos de riesgo (Ej. Tyrer Kuzick).

Mujeres de riesgo promedio < 15% de riesgo

- Mamografía considerado apropiado
- Tomosíntesis considerado apropiado
- Ultrasonido podría ser apropiado

Mujeres de riesgo Intermedio (mujeres con historia personal de cáncer de mama HDA, Neoplasia Lobular, mama densa o riesgo entre 15 y 20% de riesgo)

- Mamografía considerado apropiado
- Tomosíntesis considerado apropiado
- Ultrasonido podría ser apropiado
- Resonancia con contraste podría ser apropiado

Mujeres de Alto riesgo (con variantes patogénicas tipo BRCA u otras, síndromes de cáncer heredo-familiar, pacientes con antecedentes de irradiación del tórax en edades de 10 a 30 años o riesgo > a 20%) Ver Recomendaciones para Cáncer de mama Hereditario.

- Mamografía considerado apropiado
- Tomosíntesis considerado apropiado
- Resonancia con contraste considerado apropiado
- Ultrasonido podría ser apropiado¹

Población alcanzada por el consenso

Mujeres de 40 años o más con **riesgo promedio** asintomáticas. No hay edad definida para la finalización y las recomendaciones tienen en cuenta la esperanza de vida y las condiciones comórbidas, y determinan que la mamografía de detección sigue siendo apropiada cuando la expectativa de vida de una mujer excede los 5 a 7 años. La periodicidad debería ser anual, en función de la menor sensibilidad de la mamografía en este grupo etario.

Definición de paciente con **riesgo promedio**:

Pacientes con un *riesgo menor al 15%*, según modelos matemáticos de cálculo de riesgo que toman características personales y familiares de cada paciente.

Para considerarse riesgo promedio, no debe tener:

- Antecedentes personales de cáncer de mama, ni lesiones atípicas.
- Antecedentes familiares importantes de cáncer de mama (mujeres con cáncer de mama a edad temprana y familiares varones con cáncer de mama).
- Mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de cáncer de mama.
- Antecedente de radioterapia torácica antes de los 30 años.

(Para mayor información remitirse al consenso de alto riesgo).

Recomendaciones generales

Importancia de comenzar a los 40 años y con periodicidad anual

La tasa de incidencia del cáncer de mama se incrementa en forma significativa a partir de los 35 años:

- 1 de cada 6 cánceres ocurre en mujeres entre los 40-49 años.
- El riesgo de desarrollar cáncer de mama a 10 años, de una mujer de 40 años, es 1/69. (1/229 si tiene 30 años y 1/42 si tiene 50 años).¹
- 17% del total de las muertes por cáncer de mama ocurre entre los 40-49 años.
- 16% de los cánceres de mama, se diagnostican entre los 40 y 49 años.

Modalidades diagnósticas

	Mamografía Analógica	Mamografía Computarizada (CR)	Mamografía Digital Directa (DR)	Tomosíntesis (TS)	Ecografía (US)
Sensibilidad	55/66% ²	40/78% ³	70/78% ²	86/96% ⁴	93/99% ⁴

Se analizaron diferentes artículos obteniendo porcentajes de sensibilidad y especificidad comparativamente entre todos los métodos.

La especificidad mostro gran variabilidad entre los trabajos consultados siendo los valores más relevantes para mamografía analógica 90-92%, CR 80.3%, DR 90-92%, TS 80.9-86.9 y US 66.6-74.2

@Effect of Different Types of Mammography Equipment on Screening Outcomes: A Report by the Alliance for Breast Cancer Screening in Korea. Bo Hwa Choi. Korean J Radiol 2019;20(12):1638-1645

Mamografía analógica: en éste consenso se desaconseja su uso, considerando consensos internacionales previos y múltiples trabajos científicos.

Mamografía CR: Las imágenes se obtienen mediante un equipo analógico y son digitalizadas por un equipo CR, obteniendo algunos beneficios de las imágenes digitales, como la posibilidad de almacenamiento, envío digital, y post procesado para mejorar la calidad de la misma. Dependiendo de la tecnología utilizada, la radiación puede ser mayor que la analógica.

Mamografía DR (2D): utiliza detectores que transforman directamente los rayos x en una imagen digital, sin requerir interfases, por ende, no existe dispersión, obteniendo imágenes más nítidas.

La mamografía DR es más sensible que la mamografía analógica en mujeres menores de 50 años, mujeres con mama densa y pre y perimenopausicas.²

La mamografía DR tiene mejores resultados en comparación con la mamografía CR y analógica en términos de tasa de re citacion, tasa de detección de cáncer, valor predictivo positivo y especificidad. Detecta mayor cantidad de CDIS. Además mejora la calidad de la mamografía de tamizaje.⁵

De acuerdo al consenso de EUSOBI debería utilizarse DR (no CR) en lugar de la mamografía analógica teniendo en cuenta la menor dosis de radiación, mejor calidad de imagen, posibilidad de post-procesado, archivo digital y transmisión de la imágenes y el no uso de químicos contaminantes.⁶

TS (3D) y Mamografía sintetizada: La TS utiliza el mismo equipamiento que la mamografía DR, incorporando el desplazamiento del tubo durante la adquisición, lo que permite obtener múltiples imágenes en distintos ángulos, procesados de modo tal, que reconstruye la mama en cortes de 1 mm de espesor. La mamografía sintetizada, es una imagen mamográfica DR creada por medio de un software especial utilizando los mismos datos obtenidos para la TS, sin aumentar la dosis de radiación.

La TS ha demostrado mayor sensibilidad, porque detecta hasta un 40% de cánceres invasores, mayor especificidad dado que aumenta el valor predictivo positivo de las recitaciones y disminuye los falsos positivos o BI RADS 0.

La sensibilidad de la DR es del 87%, DR mas TS 89%, Mamografía sintetizada mas TS 88%. En pacientes de 50 a 59 años, la sensibilidad fue significativamente mayor para DR mas TS, comparado con DR sola. En pacientes con mama densa, la sensibilidad de la DR fue del 86%, comparado con el 93% de DR mas TS.

La especificidad para DR fue del 57% y para DR mas TS 70 % y para mamografía sintetizada mas TS 72%. La especificidad de la TS es significativamente mayor que la DR en todos los subgrupos estudiados en el TOMMY TRIAL y es considerada muy beneficiosa para los programas de tamizaje en mujeres jóvenes con mama densa.⁷

Ecografía o US: Para las mujeres con tejido mamario denso pero sin factores de riesgo adicionales, la ecografía puede ser útil como complemento de la mamografía. La utilización de US en este grupo de mujeres puede incrementar la detección del cáncer entre 1.1-7,2/1000 mujeres con mama densa, pero con un aumento también de la tasa de falsos positivos (10.4% para mamografía más US y 4,4 para mamografía solamente - ACRIN 6666), aspectos que deben considerarse en la decisión.⁸

No hay datos que respalden el uso de US para mujeres de riesgo promedio con mamas no densas en tamizaje.

ABUS (US automatizada): aporta beneficios similares al US tradicional en mamas densas y debe ser usada solo en tamizaje y en conjunto con mamografía.

Resonancia magnética (RM): La evidencia es insuficiente para recomendar la RM en éste grupo de pacientes.

Mamografía contrastada: La evidencia es insuficiente para recomendarla en éste grupo de pacientes.

Recomendaciones en mamas densas (ACR C-D)

La alta densidad mamaria es considerada en la actualidad como un factor de riesgo independiente para cáncer de mama.

Las mujeres con mamas densas (ACR C y D) tienen un riesgo 1.5 a 2 veces mayor de cáncer en comparación con las mujeres con mama no densa (ACR A y B).⁹

El riesgo de presentar un cáncer del intervalo es 5.6 veces mayor en las pacientes con mamas extremadamente densas, lo cual es una razón de peso para utilizar técnicas suplementarias de tamizaje en este grupo.¹⁰

La sensibilidad de la mamografía y TS, disminuye progresivamente con el aumento de la densidad mamaria. Este grupo de pacientes podría beneficiarse con evaluación US complementaria, realizada por especialistas entrenados en la correlación mamografía ecográfica.

Debe tenerse en cuenta, que a mayor densidad mamaria, la dependencia tecnológica se hace más evidente.

Existen líneas de investigación que toman en consideración la posible utilidad de la RM y de la mamografía contrastada en este grupo de pacientes, que deberán ser validadas o descartadas con resultados de trabajos clínicos randomizados y análisis de costo/beneficio.^{11,12,13,14,15}

Recomendaciones generales ante sospecha de Cáncer Hereditario.¹⁶

a. En caso de antecedentes familiares de primer y/o segundo grado relacionado a cáncer de mama/ovario hereditario, diagnóstico de cáncer de mama ≤ 45 años, histología con receptores hormonales negativos y Her2-neu no-amplificado (cáncer de mama triple negativo) se sugiere incluir una consulta de asesoramiento genético oncológico para evaluar la factibilidad de un estudio genético.

b. Cuando ya se conoce la predisposición genética familiar, se recomienda el análisis de la variante patogénica en los familiares, de cualquier sexo para ubicarlos en el grupo de población general (variante patogénica ausente) o de alto riesgo (variante patogénica presente).

En el cuadro siguiente se resumen las recomendaciones de este Consenso Intersociedades.

Tamizaje individual u oportunista en pacientes de riesgo promedio

- Mamografía bilateral: **Anual**
- Edad de inicio: **40 años**
- Edad de finalización: **no determinada**. Continuar mientras la expectativa de vida excede los 5 años
- En mujeres con **mamas densas**, complementar con **ecografía**

CIERRE

La tecnología en cuanto a imágenes mamarias ha mejorado sostenidamente en los últimos tiempos y es fundamental realizar el tamizaje con la mejor tecnología disponible.

Es recomendable contar con médicos especialistas en imágenes mamarias capaces de informar de manera conjunta los diferentes métodos utilizados en la valoración del paciente.

Abogamos por la organización de un programa de tamizaje mamográfico poblacional organizado a nivel nacional.

PROFESIONALES QUE COLABORARON EN LA CONFECCIÓN DE ESTE CONSENSO

Dr. Agustin Falco (ANM), Dra. Paola Pucci (SAR), Dra. Romina Moreau (SAR), Dra. Miller Bárbara (IOAR), Dr. Darío Schejtman (SAM), Dra. Dolores Mansilla (IOAR), Dra. María Eugenia Azar (SAM), Dr. Matías Landi (FAARDIT), Dr. Javier Rodríguez Lucero (FAARDIT), Dra. Lucrecia Ballarino (FAARDIT), Dra. Angela Solano (SAG), Dra. Alejandra Mampel (SAG), Dr. Mariano Toziano (SOGIBA), Dr. Javier Stigliano (SOGIBA), Dra. Giselle Pizarro (AMA), Dr. Claudio Storino (AMA), Dra. Veronica Vazquez Balcarce (SATRO), Dra. Claudia de Angelis (SATRO), Dr. Fernando Paesani (AAGO), Dra. María Mercedes Carrizo (AAGO), Dra. Clelia Vico (SAC), Dra. Liliana Gonzalez (SAC), Dra. Soledad Aguirre (SAC), Dr Jorge Nadal (AAOC), Dr Gonzalo Echeverria (AAOC)

REFERENCIAS

1. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening Expert Panel on Breast Imaging: Martha B. Mainiero, MDa, Linda Moy, MDb, Paul Baron, MDc, Aarati D. Didwania, MDd, Roberta M. diFlorio, MD, MSe, Edward D. Green, MD f, Samantha L. Heller, MD, PhDg, Anna I. Holbrook, MDh, Su-Ju Lee, MDi, Alana A. Lewin, MD j, Ana P. Lourenco, MDk, Kara J. Nance, MDl, Bethany L. Niell, MD, PhDm, Priscilla J. Slanetz, MD, MPHn, Ashley R. Stuckey, MD o, Nina S. Vincoff, MDp, Susan P. Weinstein, MDq, Monica M. Yepes, MDr, Mary S. Newell, MDs2017 American College of Radiology. ◀
2. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. Etta D. Pisano, M.D. n engl j med 353;17 www.nejm.org october 27, 2005 ◀
3. Comparison of Direct Digital Mammography, Computed Radiography, and Film-Screen in the French National Breast Cancer Screening Program. Brigitte Séradour. American Journal of Roentgenology. 2014;202: 229-236. 10.2214/AJR.12.10419 ◀
4. Diagnostic performance of tomosynthesis and breast ultrasonography in women with dense breasts: a prospective comparison study. Won Hwa Kim. Breast Cancer Res Treat (2017) 162:85–94. DOI 10.1007/s10549-017-4105-z ◀
5. Effect of Different Types of Mammography Equipment on Screening Outcomes: A Report by the Alliance for Breast Cancer Screening in Korea. Bo Hwa Choi, MD, PhD1. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0006> Korean J Radiol 2019;20(12):1638-1645 ◀
6. Mammography: an update of the EUSOBI recommendation son information for women. Francesco Sardanelli1,2 & Eva M. Fallenberg3 & Paola Clauser 4 & Rubina M. Trimboli 5 & Julia Camps-Herrero6 & Thomas H. Helbich4 & Gabor Forrai 7 & for the European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition Insights Imaging (2017) 8:11–18. DOI 10.1007/s13244-016-0531-4 ◀
7. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY TRIAL) - Fiona J. Gilbert, Lorraine Tucker, Maureen Guillan, et al. ◀
8. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. JAMA. 2008;299(18):2151–2163. doi:10.1001/jama.299.18.2151 ◀
9. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, et al. Breast Cancer Res. 2013;15(6):R104. ◀
10. Automated and clinical breast imaging reporting and data system density measures predict risk for screen-detected and interval cancers: A case-control study. Kerlikowske K, Scott CG, Mahmoudzadeh AP, et al. Ann Intern Med 2018;168:757–765. ◀
11. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Radiology 2017;283:361–370. ◀
12. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD et al. Eur J Radiol 2017;97: 37–43. ◀
13. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. Sung JS, Lebron L, Keating D, D'Alessio D, Comstock CE, Lee CH, Pike MC, Ayhan M, Moskowitz CS, Morris EA, Jochelson MS. Radiology 2019;293:81-8. 10.1148/radiol.2019182660 ◀
14. N Engl J Med 2019; 381:2091-2102 DOI: 10.1056/NEJMoa1903986 ◀
15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203633> ◀
16. GUIDELINES - Daly Mary B J Natl Compr Canc Netw 2021 Jan 6;19(1):77-102. ◀

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dr. Juan Luis Uriburu

Sobrediagnóstico y sobret ratamiento del cáncer de mama en el año 2021

Como presidente de la Sociedad Argentina de Mastología me es grato una vez más darles la bienvenida a este XV Congreso Argentino e Internacional de Mastología y como tema de la conferencia del presidente he elegido aportar mi visión acerca del sobrediagnóstico y el sobret ratamiento del cáncer de mama en el año 2021.

Como mastólogos, nuestra principal misión la enfocamos en llegar al diagnóstico temprano del cáncer de mama y como consecuencia de ello disminuir la mortalidad. Pero no sólo de reducir la mortalidad se trata, sino que, al hacer tratamientos más tempranos, estos sean menos agresivos, menos mutilantes, tanto la cirugía como los tratamientos adyuvantes y, como consecuencia de ello, aumentar la calidad de vida de nuestras pacientes.

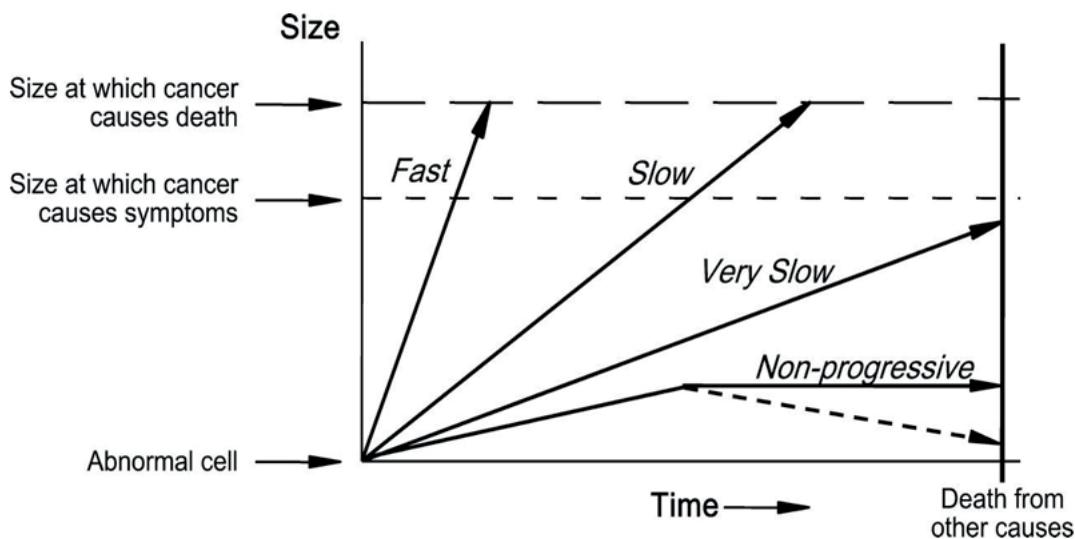
Pero últimamente estamos leyendo publicaciones que mencionan que para llegar a este diagnóstico temprano estaríamos haciendo sobrediagnósticos, sobret ratamientos y en algunos casos, como consecuencia de esto, provocando daño a las pacientes.

El sobrediagnóstico constituye la detección de una enfermedad que no hubiera causado morbilidad y mortalidad si no la hubiéramos encontrado y esto es así porque algunos cánceres son de crecimiento lento y algunos incluso se dice que podrían retroceder y la paciente morir por otras causas. Tal es así que sabemos de los hallazgos de lesiones neoplásicas en autopsias, que no se habían manifestado en vida.

Llegamos a estos diagnósticos preconizando el control en mujeres asintomáticas con estudios de tamizaje, cribado o screening, tanto poblacionales como oportunistas y que ellos pueden desencadenar, de hecho lo hacen, estudios complementarios por imágenes y luego de estos, biopsias y posteriormente cirugías y eventuales tratamientos.

En un esquema modificado de Welch y Black (Figura 1) vimos que hay algunos cánceres que son de crecimiento muy rápido y van a llegar a la muerte independientemente de lo que hagamos. Hay otros que tienen un crecimiento lento y desarrollando nuestras estrategias de screening o tamizaje podemos llegar a ellos antes de que se manifiesten y, con tratamientos oportunos, disminuir la mortalidad. Pero habría algunos tumores que son de crecimiento muy lento o incluso que no progresarían y esas personas podrían morir por otras causas a pesar de tener un tumor diagnosticado.¹ En estos casos, las estrategias de detección realmente no afectarían el curso natural de esas enfermedades.

Figura 1.



Por lo tanto el sobrediagnóstico no es un error diagnóstico; la enfermedad está existe; no la inventamos nosotros. Tal vez sea un error pronóstico no poder discernir cuáles de esos casos realmente van a provocar morbilidad importante o mortalidad y por lo tanto esto es difícil de cuantificar.²

Entonces entra el concepto de daño, que se debe a complicaciones debidas a tratamientos que tal vez no hubiesen sido necesarios, con consecuencias como morbilidad y mortalidad quirúrgica, a veces la

pérdida del órgano afectado, la producción de segundas neoplasias por los tratamientos y, como consecuencia de todo ello, la alteración de la calidad de vida de estas pacientes.

Como ejemplos de estos tal “sobrediagnósticos” se mencionan tumores de evolución indolente como algunos microcarcinomas de tiroides, el adenocarcinoma de próstata de bajo grado, aquellos tumores que encontramos mediante el estudio sistemático por imágenes del organismo por otras causas e incidentalmente hallamos lesiones denominadas, por tal motivo, incidentalomas.

Y se incluye en esta lista a los carcinomas ductales in situ de la mama (CDIS), especialmente los de bajo grado. Y a ellos llegamos a través de maniobras de tamizaje, o cribado, o screening, que han contribuido realmente a reducir la mortalidad del cáncer de mama, pero que, por otro lado, han hecho aumentar significativamente la incidencia de tumores en etapas iniciales, que, antes de estas estrategias era raro diagnosticar, dado que la mayoría de ellos se manifiestan a través de microcalcificaciones y hemos empezado a verlos en gran cantidad con el advenimiento del uso sistemático de las mamografías de tamizaje.

Hay quienes llegaron a cuestionar si el hallazgo del CDIS es realmente la etapa ideal para la detección temprana del cáncer de mama, o si representa un sobrediagnóstico. En este sentido hay quienes piensan que el diagnóstico del cáncer de mama tal vez debiera hacerse en etapas de carcinoma invasor y no de carcinoma in situ. Opinión que, a priori, algunos consideramos peligrosa.

Lo real es que la mamografía es la única modalidad para detectar lesiones en forma temprana en las mujeres con riesgo promedio y la pregunta entonces es si el tamizaje o screening con mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama. Y, en general, hay acuerdo en que la respuesta es sí, reduce la mortalidad. Sin embargo como veremos existen controversias.

Un trabajo de 25 años de seguimiento del Estudio Canadiense de screening de cáncer de mama concluyó que la mamografía anual en mujeres de 40 a 59 años, no reducía la mortalidad por cáncer y, además, que había un 22% de cánceres invasores que habían sido sobrediagnosticados.³

Por otro lado, una publicación de 2012 en Lancet, de un panel independiente sobre screening del cáncer de mama en el Reino Unido se planteaba dos preguntas fundamentales para evaluar los beneficios y los eventuales daños del screening: cuán significativo era el beneficio del programa en términos de reducir la mortalidad por cáncer de

mama y, como contraparte, cuál era la medida del daño que se podía producir en términos de sobrediagnóstico. En un metaanálisis de 11 estudios randomizados, se observó que, con estas maniobras, el riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama se reducía en un 20%. Para estimar las tasas de sobrediagnóstico se hizo otro metaanálisis sobre 3 estudios randomizados y el panel concluyó que había entre un 11 a 19% de sobrediagnósticos que podían ocurrir y en este caso, se podía evitar una muerte por cáncer de mama contra 3 sobre diagnósticos que se identificaban y se trataban. No obstante, las mujeres, al conocer estos datos, sentían que realmente valía la pena realizar las maniobras descritas. Por lo tanto el panel concluyó que se debe brindar a las mujeres esta información en forma objetiva y transparente para que ellas puedan tomar su decisión.⁴

Una publicación de 2009 del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos acerca de screening, concluyó que la mamografía de tamizaje reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 39 a 69 años y tal vez mayores, aunque los datos son insuficientes para evaluar ese grupo etario. También reconoce que, debido a estas maniobras, se provocan otros estudios por imágenes complementarios y que los falsos positivos de la mamografía son comunes.⁵

Para evaluar qué estudios por imágenes son de mejor utilidad en los protocolos de tamizaje, hay múltiples publicaciones, como el DMIST, que finalmente comprobó que la mamografía digital es, en términos de efectividad del diagnóstico, bastante similar a la mamografía analógica que se utilizaba hasta ese momento y que además, es ligeramente superior en mujeres perimenopáusicas o menores de 50 años; aunque tal vez, en las mayores de 65 años, con reemplazo adiposo no sería tan significativa la diferencia.⁶

En la búsqueda del lugar que podría tener la Tomosíntesis, hay un metaanálisis de screening con tomosíntesis que concluyó que esta técnica podría ser superior en mujeres jóvenes y con mamas densas y, sobre todo, podría reducir la tasa de recitaciones. Sin embargo todavía no hay estudios que hayan analizado su impacto en la reducción de la mortalidad.⁷

¿Puede la tomosíntesis ser el futuro del screening del cáncer de mama? Hay un par de estudios en curso. Uno es el TMIST⁸ y el otro es el TOSYMA⁹, para evaluar si con estas técnicas de adquisición de la imagen se puede obtener impacto en la reducción de la mortalidad. Aún no existen esos datos.

Con respecto a la resonancia magnética como técnica de screening, se ha visto que es muy sensible pero que su especificidad no va tan de la mano. Es un método más caro, utiliza contraste, toma más tiempo realizarlo y no hay estudios de evaluación de impacto en reducción de la mortalidad, aunque sí se reconoce que es más efectiva y más sensible en pacientes de alto riesgo para cáncer de mama.¹⁰ Hay otros estudios en curso para buscarle un lugar como, por ejemplo, con técnicas abreviadas de obtención de la imagen. De este modo, el obtener la imagen en alrededor de 3 minutos puede llegar a ser más efectivo, más práctico y, aparentemente, con una alta tasa de valor predictivo negativo.¹¹

Con la ecografía no se ha evaluado su impacto en la reducción de la mortalidad en programas de screening, pero la mayoría realmente reconoce que es un importante complemento de la mamografía sobre todo en las mujeres con mayor densidad mamaria. En estos casos constituye claramente un segundo paso luego de detectar anomalías en la mamografía de tamizaje.

Por último hay técnicas en investigación como la inteligencia artificial o la detección asistida por computadora. Alimentar bases de datos con imágenes obtenidas en estos programas para ayudar a encontrar lesiones o descartarlas, es lo que está en curso mediante estudios de inteligencia artificial a los que les falta un poco, pero es el presente.¹² Mientras que la detección asistida por computadora hay estudios que mencionan que no ha mejorado la eficacia diagnóstica de la mamografía e incluso otros estudios que sugieren que las aseguradoras estarían pagando más por los diagnósticos sin obtener un real beneficio.¹³

A partir de estos programas de diagnóstico y luego de encontrar aquellas lesiones tempranas viene el concepto de daño y dentro de él, lo primero cuestionable son los falsos positivos. Un resultado falso positivo no significa hacer un diagnóstico de cáncer que no existe. En este caso la acepción de falso positivo se refiere a encontrar una imagen sospechosa o dudosa que provoque la realización de otros estudios por imágenes o de biopsia y que finalmente no concluya con un diagnóstico de cáncer, ni en ese momento, ni hasta un año posterior al estudio. Esto conlleva otros daños potenciales como realizar estudios por imágenes más complejos, con contraste, más caros y que a su vez generen procedimientos de biopsia y entonces sí llegamos al sobrediagnóstico de lesiones que tal vez no hubieran tenido relevancia si no hubiese sido diagnosticadas.

Y en esta bolsa también entran entonces, a mi modo de ver, en forma controversial, los carcinomas ductales in situ. Que luego de diagnosticados, reciben una cirugía, una radioterapia, una endocrinoterapia, con las consecuencias que pueden tener estos tratamientos en cuanto a efectos adversos, malestar de las pacientes, e incluso y no es menor, a las consecuencias psicológicas que pueden tener estos diagnósticos y tratamientos.

Una publicación del NIH evaluó los efectos de la mamografía de screening sobre distintos esquemas de tamizaje, sobre los potenciales beneficios y sus eventuales daños y en dicho estudio se vio que las mejores tasas de vidas salvadas se obtenían haciendo un programa de screening anual entre los 40 y los 74 años (Tabla 1). Por otro lado, ese programa conlleva la mayor tasa de mamografías con falsos positivos y, como consecuencia de eso, la mayor tasa de biopsias innecesarias. En el otro extremo, la menor tasa de falsos positivos y como consecuencia, de menos biopsias innecesarias, se obtiene realizando el tamizaje o el programa de screening entre los 50 y los 69 años en forma bienal y no anual, pero esto tiene como consecuencia salvar la mitad de las vidas que con el esquema anterior.¹⁴ Tal vez los extremos no sean buenos y habría que buscar el equilibrio entre uno y otro.

Tabla 1.

Screening program			Cumulative consequences of screening program			
Mammogram frequency	Starting age	Ending age	Lives saved (number)	Life-years gained (number)	False-positive mammograms (number)	Unnecessary biopsies (number)
Annual						
	40	69	8.3	164	2250	158
	50	69	7.3	132	1350	95
	40	74	10.5	188	2470	173
	50	74	9.5	156	1570	110
Biennial						
	40	69	6.1	120	1250	88
	50	69	5.4	99	780	55
	40	74	8.2	142	1410	99
	50	74	7.5	121	940	66

Veamos entonces cuáles son las recomendaciones actuales para tamizaje del cáncer de mama. Los Grupos de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos y también de Canadá siguen haciendo sus recomendaciones, pero tal vez han reducido la fuerza de estas y posteriormente algo similar, aunque en menor medida, ocurrió con

las de la American Cancer Society. Y del otro lado del océano, en Europa, las recomendaciones tal vez son más espaciadas como veremos luego, incluso no solo bienales, sino también hasta trienales, de acuerdo a la edad de las mujeres. Lo claro es que todas las sugerencias estarían renovándose para apuntar a una detección personalizada del cáncer, no sólo por edad, sino también por historia personal y familiar. De más está mencionar lo personalizado para las mujeres con alto riesgo familiar para cáncer de mama. Tal vez lo que se intenta entonces es llegar a personalizar los programas de screening de acuerdo al riesgo personal de cada mujer.

Analicemos algunas recomendaciones. Las guías de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama, que se asemejan bastante a nuestras conductas en la Argentina, en su declaración oficial de 2019 sobre mamografía de screening¹⁵ hace 4 recomendaciones.

- 1) Todas las mujeres a partir de los 25 años deberían comenzar a recibir asesoramiento sobre riesgo para cáncer de mama.
- 2) Todas las mujeres con riesgo promedio para cáncer de mama deberían iniciar el screening con mamografía a partir de los 40 años y en hacerlo en forma anual número.
- 3) Las mujeres con un mayor riesgo para cáncer de mama deberían recibir la mamografía anual y además se les debería ofrecer algún otro procedimiento complementario de diagnóstico por imágenes y que estos programas de screening tal vez deberían iniciarse a edades personalizadas, posiblemente más tempranas que los 40 años.
- 4) Esta mamografía de tamizaje o screening debería continuar realizándose y cesar cuando la expectativa de vida sea menor a los 10 años. Son reglas bastante claras y parecidas, como veremos, a las que adoptamos nosotros desde la sociedad Argentina de Mastología

Las recomendaciones de la American Cancer Society, que hasta hace un tiempo eran similares a las que realizamos nosotros, en los últimos años han cambiado ligeramente.¹⁶ Por ejemplo, al grupo etario de los 40 a los 50 años lo han subdividido en quinquenios y, entre los 40 y los 44 años la mujer debería tener la oportunidad, si quisiera, de iniciar el screening con mamografía. Posteriormente, a partir de los 45 y hasta los 54, realizarlo de forma anual; y luego de los 55 años, se menciona que la mujer podría pasar a la transición de realizar el screening de anual a bienal, salvo que ella opte por continuar realizándolo anualmente, dándole así la oportunidad y esto puede continuar así mientras tenga una expectativa de vida de 10 años o mayor.

Por último, se les debería informar a todas las mujeres acerca de los potenciales beneficios y de los potenciales daños o riesgos de los que venimos hablando, para que ellas tomen su decisión de participar o no en estos programas.

¿Qué sucede en Europa? Guías europeas hay variadas; en general se van poniendo más más acotadas. En cuanto a la edad de comienzo, son similares: a partir de los 40 años; aunque algunos están recomendando iniciar a partir de los 45 años y hacerlo en forma anual entre los 45 y los 59 años; a partir de ahí comienzan a aconsejarlo en forma bienal e, incluso, en mujeres mayores, tal vez en forma trienal.¹⁷

¿Cuáles son nuestras recomendaciones locales? Precisamente ayer se presentó en este Congreso el Consenso Nacional Inter Sociedades sobre tamizaje en cáncer de mama, convocado desde la sociedad Argentina de Mastología con la participación de múltiples sociedades médicas del país. La recomendación final de este consenso para tamizaje individual u oportunista en mujeres de riesgo promedio para cáncer de mama es realizar la mamografía anual a partir de los 40 años y continuar haciéndola mientras la expectativa de vida sea de 5 años o mayor. Y, en mujeres con mamas densas, completar con ecografía.¹⁸

No sólo puede haber sobrediagnóstico en pacientes sanas que están realizando estudios de tamizaje: También podemos encontrarnos con pacientes que ya tienen un diagnóstico de cáncer de mama y pongamos más esfuerzos en estudiar la mama contralateral, por ejemplo, con resonancia magnética nuclear. Se ha visto que la resonancia es más sensible, pero tal vez no tan específica. Que hay que considerar los tiempos que lleva y los costos adicionales y las biopsias que puede desencadenar. La literatura menciona que gracias a la resonancia vamos a encontrar un carcinoma contralateral sincrónico hasta en un 5% de los casos; que la mitad de esos casos tal vez sean in situ y que, para llegar a esos diagnósticos, posiblemente vayamos a provocar un porcentaje importante de biopsias. Por lo tanto no es un método estándar de rutina para evaluar en forma pre quirúrgica a todos los cánceres primarios diagnosticados, sino que hay que individualizar cuál es realmente el que se va a beneficiar de ello.

Y entonces, una vez encontradas y diagnosticadas estas lesiones, podríamos llegar a plantearnos el dilema de no tratarlas. Hemos visto que la tecnología nos permite encontrar lesiones muy iniciales y pequeñas y se nos induce a cuestionarnos cuáles de ellas pudieran tener un curso indolente, en cuyo caso la alternativa podría ser la vigilancia y actuar con la cirugía cuando aparecieran signos de pro-

gresión. Es un dilema; para nosotros y para la paciente; porque no es fácil la toma de decisiones en este escenario. Sabemos que es vital la respuesta a los tratamientos; los pacientes están dispuestos a afrontarlos sabiendo que tienen determinada lesión o enfermedad, si se les explica cuáles son las consecuencias, cuáles los posibles efectos adversos de los tratamientos para llegar a una curación o mejorar la sobrevida. Por otro lado, si se les plantea la posibilidad de que la lesión, aunque está presente, es indolente y no la trataremos salvo que progrese, en algunos casos la calidad de vida de estas pacientes puede verse afectada.²

Y, si nos anticipamos más aún, porque así va la medicina, no sólo estamos diagnosticando lesiones cada vez más iniciales, sino que, incluso, estamos haciendo maniobras de reducción de riesgo para intentar prevenir que aparezcan.

Además se abre el capítulo de las lesiones de potencial maligno incierto, lesiones "B3", de las que se viene hablando desde hace unos años y nos preocupan a todos, dados los porcentajes de subestimación diagnóstica que presentan los procedimientos de punción biopsia, que nos llevan realizar procedimientos quirúrgicos que en algunos casos tal vez podrían evitarse. En este sentido conocemos las Conferencias Internacionales de Consenso sobre lesiones mamarias de potencial maligno incierto (lesiones B3); la primera, de 2016¹⁹ y la segunda, de 2019²⁰, generadas por la "Escuela Internacional de Ultrasonido Mamario" y el "Grupo Suizo de Biopsia Mamaria Mínimamente Invasiva".

Estos consensos se ocupan particularmente de la atipia epitelial plana, la hiperplasia lobulillar atípica, el carcinoma lobulillar in situ, las lesiones papilares y la cicatriz radial, todas ellas que son diagnosticadas por biopsia core o por biopsia asistida por vacío y que hasta ahora van seguidas de una exéresis quirúrgica. La tendencia propuesta por el consenso es que, en estos casos, podría ser suficiente con la extirpación asistida por vacío, mientras que quedan la hiperplasia ductal atípica y los tumores phyllodes que, luego de ser diagnosticados por estos procedimientos mini invasivos, deben seguir recibiendo la resección quirúrgica.

Esto es algo que está en este momento en controversia, pero la intención es realmente reducir maniobras más agresivas como las quirúrgicas en algunos casos que posiblemente no vayan a evolucionar al carcinoma invasor y más aún, avanzando un poco más, luego de haber observado algunos carcinomas ductales in situ no reseçados, si evolucionaban o no al carcinoma invasor²¹, estamos viendo pu-

blicaciones que tratan de encontrar el balance entre el sobretratamiento, pero también, ¡cuidado!, el subtratamiento del carcinoma ductal in situ.²² Y vemos varios protocolos, algunos en curso, los más conocidos, el Lord en Europa; el Loris, fundamentalmente en el Reino Unido; el Comet en los Estados Unidos; el Larrikin en Australia y Nueva Zelanda; que se enfocan a carcinomas ductales no invasores de bajo grado y en pacientes mayores de 40, o 45, o de 55 años, diagnosticados por métodos mini invasivos y vigiladas en forma estricta sin su exéresis quirúrgica para, como objetivo primario, observar la evolución hacia el carcinoma invasor, pero también, como objetivos secundarios, analizar la calidad de vida de estas pacientes que tienen la lesión y no son tratadas y también, como objetivo secundario, estudiar qué cantidad de procedimientos micro invasivos se necesitan en este proceso de vigilar a la paciente sin tratar su enfermedad. Aún no tenemos los resultados.

CONCLUSIONES

Vemos que la mayoría de las revisiones sistemáticas han confirmado una reducción significativa en la mortalidad por el cáncer de mama de hasta el 20% en mujeres de 40 a 69 años.

Por otro lado hay quienes dicen que esos estudios se habían comparado con determinados tratamientos para el cáncer de mama que no son los de hoy; que los tratamientos actuales para el cáncer de mama son más efectivos, con lo cual, se pone en duda si esa reducción de la mortalidad no sería realmente menor. Tampoco está claro si esos resultados de los ensayos controlados randomizados se replicarían en la pesquisa oportunista.

Con respecto a otros estudios para el tamizaje, que no sean con mamografía, hay algunos que buscan encontrar el lugar para la tomosíntesis, por ejemplo, para disminuir la tasa de recitación. Se está viendo que posiblemente esto sería mejor para mujeres jóvenes con mamas densas, pero se reconoce que al día de hoy todavía puede tener también una mayor tasa de resultados falsos positivos.

Sabemos que la resonancia magnética es más sensible pero es menos específica y tiene su lugar indicado especialmente en las mujeres de alto riesgo.

Los daños más importantes de estas programas de tamizaje son los falsos positivos, que provocan más estudios, más biopsias y el sobre-

diagnóstico que puede llegar hasta el 20% de los casos, de lesiones que tal vez no hubieran evolucionado si no las hubiéramos descubierto.

Pero no debemos perder de vista ese otro 20% de mejoría en la reducción de la mortalidad. En definitiva, la tarea debería ser darle a cada una de las mujeres la información objetiva y transparente sobre el

beneficio y el eventual riesgo, para que ellas puedan tomar su decisión.

Considero que nuestros esfuerzos deben seguir enfocados en el diagnóstico temprano para disminuir la mortalidad por el cáncer de mama, reconociendo que con estas maniobras podemos llegar a aumentar el sobrediagnóstico, en algunos casos sobretamiento y consecuentemente potencialmente provocar algún daño a las pacientes en este sentido (Figura 2.a).

Pero en busca de invertir los platos de la balanza, disminuyendo el sobrediagnóstico, el sobretamiento y el consecuente daño, podríamos llegar a obtener como resultado que eso reduzca nuestras tasas de diagnóstico temprano y ello perjudique aquel beneficio de reducción de la mortalidad que habíamos logrado (Figura 2.b).

Lo ideal sería, como en tantas otras instancias de la vida, obtener el equilibrio: seguir teniendo diagnósticos tempranos y disminuir el sobrediagnóstico, el sobretamiento y el daño; todo ello, sin afectar la disminución de la mortalidad que habíamos obtenido. (Figura 2.c).

¿Es posible que el sobrediagnóstico y el sobretamiento existentes hoy, puedan ser debidos sólo al screening, o hay otras causas? Deberíamos buscar qué otras causas podría haber.

Al encontrar anomalías iniciales en los estudios de tamizaje, deberíamos redoblar esfuerzos para acotar las imágenes que sean más sospechosas o dudosas. Sabemos que

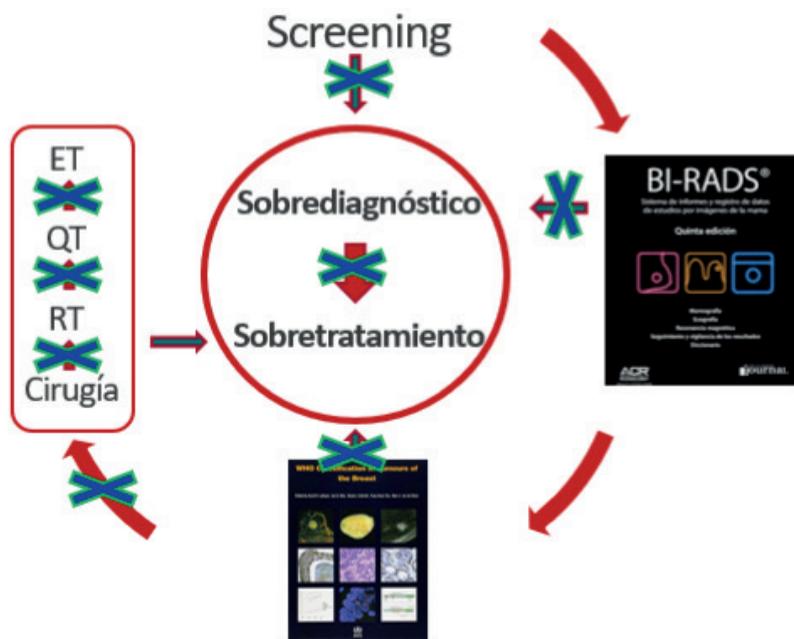
Figura 2.a, b y c



de las imágenes BI-RADS 4A, en el 90% de los casos no vamos a encontrar lesiones malignas y sin embargo la mayoría de ellas van a ser sometidas a estudios complementarios por imágenes e incluso a métodos de biopsia mini invasivos.

Estos procedimientos de biopsia nos van a llevar a encontrar muchas lesiones de potencial maligno incierto, o incluso carcinomas ductales no invasores de bajo grado y eso nos llevará a realizar más cirugías y, como consecuencia de ellas, más tratamientos ayudantes como la radioterapia y la endocrinoterapia y que esto, en algunos casos, constituya sobretratamiento.

Figura 3



¿Cuál es mi visión para poder disminuir estos sobretratamientos? (Figura 3)

Reducirlo a que es sólo una consecuencia del screening, sería simplista y nos podría llevar a perder ese beneficio obtenido en reducción de la mortalidad. Pero podríamos enfocarnos en personalizar el screening según las edades y los riesgos individuales y familiares de las mujeres.

Podríamos también poner esfuerzos en afinar aquellas categorías BI-RADS 4, especialmente las 4A, que realmente requieran o no otras técnicas u otras maniobras de diagnóstico.

Y lo mismo cuando miramos al microscopio, tratar de identificar, como lo estamos haciendo, esas lesiones

de potencial maligno incierto o incluso carcinomas intraductales de bajo grado, que tal vez no sea necesario tratar. Las seguimos buscando, pero, al día de hoy, no las estamos encontrando.

Los esfuerzos están puestos en eso y, como consecuencia de todo ello, seguramente vamos a ir reduciendo las cirugías, como lo venimos haciendo y entonces realizaremos menos tratamientos adyuvantes para obtener el resultado final de, por lo menos, disminuir el sobretratamiento.

Esa es mi visión como mastólogo, en este año 2021, sobre un problema que está en el tapete. Muchas gracias.

REFERENCIAS

1. Welch H, Black W.J Natl Cancer Inst. 2010; Volume 102(9): 605–613 ◀
2. Marzo-Castillejo M, Vela Vallespín. Sobrediagnóstico en cáncer. Aten Primaria.2018;50: 51-56 2018 ◀
3. Miller A, Wall C, Baines C, Sun P, To T, Narod S. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study : randomised screening trial. BMJ. 2014; 348-366 ◀
4. Marmot C, Cameron D. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. Lancet 2012 ; 380 :1778-1786 ◀
5. Nelson HD, Tyne K, Bougatsos C, et al. Screening for breast cancer : an update for the US. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009 ; 151 : 727-737 ◀
6. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST Radiology. 2008 ;246(2) :376-383 ◀
7. Marinovich ML, Hunter K, Macaskill P et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography : A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. J Natl Cancer Inst. 2018 ;110(9) :1-8 ◀
8. Pisano ED. Is Tomosynthesis the future of Breast Cancer Screening ? Radiology 2018; 287(1):47-48 ◀
9. Weigel S, Gerss J, Hense HW, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA): protocol of a randomised controlled trial. DBMJ. 2018;8e020475 ◀
10. Warner E et al. Ann Intern Med 2008;148:671-679 ◀
11. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. JCO 2014;32(22):2304-2310 ◀
12. Lee CI, Houssami N, Elmore J, Buist D, et al. Pathways to breast cancer screening artificial intelligence algorithm validation. Breast 2020 ;52 : 146-149 ◀
13. Lehman CD, Wellman R, Buist D, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. JAMA Intern Med. 2015 ;175(11) :1828-37 ◀
14. Mandelblatt JS, Cronin A, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules : model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med 2009;151(10):738-747 ◀
15. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Position-Statement-on-Screening-Mammography.pdf> ◀
16. <https://www.cancer.org/healthy/find-cancer-early/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer.html> ◀
17. Schünemann HJ, Alonso-Coello P, Grawingholt A, et al. Ann Intern Med 2020;172:46-56 ◀
18. <https://samas.org.ar/index.php/home-profesionales#> ◀
19. Rageth CJ, O' Flynn E, Comstock Ch et al. First International Consensus Conference on Lesions of uncertain malignant potential in breast B3. Breast Cancer Res Treat 2016;159(2):203-213 ◀
20. Rageth CJ, O'Flynn E, Pinker K et al. First International Consensus Conference on Lesions of uncertain malignant potential in breast B3. Breast Cancer Res Treat 2019;174(2):279-296 ◀
21. Maxwell AJ et al. Eur J Surg Oncol. 2018; 44:429–35. ◀
22. Groen MJ, Elshof L, Visser L et al. Finding the balance between over- and under- treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). Breast. 2017; 31:274-283 ◀

Radioterapia Intraoperatoria, reporte preliminar de la primera cohorte de pacientes tratadas en la Unidad de Mastología - CEMA

*Lisandro Benitez Gil¹,
Carla Vildoza¹, Gonzalo
Tabares¹, German Soso¹,
Daniela Latuada¹, Luis Reñé²,
Eduardo Alvarado Arichuluaga¹,
Cristian Micheri¹, Sandra
Sarancone³, Mariano Traglia²,
Juan Bautista Reñé², Florencia
Cuadros¹, Alejandro Carbone¹,
Soledad Muñoz¹, Alejandro
Alvarez Gardiol¹, Alfonso
Benitez Gil¹.*

RESUMEN

Las estrategias de tamizaje implementadas en los últimos años, la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas y el conocimiento de la biología tumoral han permitido individualizar el tratamiento, y en conjunto a nuevas opciones terapéuticas, han mejorado la calidad de vida de las pacientes sin disminuir la eficacia del tratamiento. La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es una realidad en la ciudad de Rosario.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la experiencia de la Unidad de Mastología CEMA, y reportar el seguimiento de la primera serie de pacientes tratadas en Argentina con RIO. Utilizando los criterios de selección ASTRO y ESTRO para irradiación acelerada parcial, se trataron pacientes con cirugía conservadora y Radioterapia Intraoperatoria con 20Gy (dosis completa) y 10Gy (boost intraoperatorio, seguida de radioterapia externa al volumen mamario y campos ganglionares).

Se trataron 39 pacientes. El período de seguimiento fue en promedio de 18.9 (6 a 36) meses. No se diagnosticaron recaídas locales o sistémicas durante dicho período.

La RIO es una alternativa al tratamiento del cáncer de mama temprano de tipos luminal, en pacientes mayores de 60 años. Se realizarán nuevos reportes que documenten mayor seguimiento, resultados estéticos y cualitativos, necesarios para una mayor aceptación de la técnica por parte de los pacientes, mastólogos y financiadores de salud.

1 CEMA, Centro de Mastología de Rosario, Dorrego 548, Rosario, Argentina.

2 Centro de Radioterapia, Crespo 953, Rosario, Argentina.

3 Laboratorio Quantum, Bv Oroño 1526, Rosario, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Las estrategias de tamizaje implementadas en los últimos años, la mejora en la calidad de las metodologías diagnósticas y el conocimiento de la biología tumoral han permitido individualizar el tratamiento, y en conjunto a nuevas opciones terapéuticas, han mejorado la calidad de vida de las pacientes sin disminuir la eficacia del tratamiento.¹

Durante las últimas tres décadas, la cirugía conservadora de mama seguida de irradiación, (5 semanas de radioterapia de haz externo diaria con o sin irradiación adicional al lecho tumoral), se convirtió en el estándar de atención en el tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano. Sin embargo, se ha cuestionado la necesidad de administrar irradiación total de la mama a todas las pacientes después del tratamiento conservador, y varios centros han evaluado la viabilidad y eficacia de la irradiación parcial acelerada de la mama (IPA).²

Los resultados de estos ensayos clínicos mostraron que la IPA con la selección adecuada de pacientes produce resultados similares a los logrados con la radioterapia estándar.³

Dentro de las técnicas de IPA se incluye la radioterapia intraoperatoria (RIO). Esta se basa en una sola dosis de radiación entregada en el acto quirúrgico, teniendo como principal ventaja la correcta visualización del tejido peritumoral, lugar donde se desarrolla el 80% de recurrencias de esta enfermedad. Puede ser aplicada como reemplazo del tratamiento radiante externo o como refuerzo de la terapia convencional (boost).

La radioterapia durante la cirugía se puede administrar usando electrones o rayos X de baja energía y no sólo pueden acortar la duración del tratamiento, sino también puede reducir potencialmente efectos secundarios y mejorar los resultados estéticos, siendo una alternativa atractiva a la radioterapia postoperatoria tradicional.

La radioterapia intraoperatoria es una realidad en la ciudad de Rosario, y la posibilidad de disminuir la duración y la agresión del tratamiento por cáncer de mama es una opción para pacientes seleccionadas o con dificultad de acceso al tratamiento en nuestra región.

El objetivo del presente trabajo es reportar el seguimiento de la primera serie de pacientes tratadas en Argentina con IORT y secundariamente, reportar complicaciones, resultados cosméticos, factibilidad (% de pacientes que completaron el tratamiento, la predictibilidad de los estudios preoperatorios para definir el T y el estatus axilar) y accesibilidad (distancia de domicilio a centro de radioterapia más cercano).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de la cohorte RIO de la Unidad de Mastología CEMA de la ciudad de Rosario, en el período comprendido entre enero 2018 a mayo de 2021.

Los criterios de selección se basaron en los estándares internacionales correspondientes a las guías de la Sociedad Americana de Radiólogos Terapéuticos (ASTRO) y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO): pacientes mayores de 60 años, con tumores de espectro luminal de hasta 3 cm, con axila clínicamente negativa, sin invasión linfovascular y grado histopronóstico 1-2.^{4,5}

Se realizó examen clínico, mamográfico y ecográfico a todas. A aquellas pacientes con histología lobular se realizó RMN de rutina. Los criterios que se consideraron para evaluación de ganglios ecográficamente negativos fueron: morfología ganglionar ovalada o reniforme, presencia de hilio graso central, vascularización predominantemente central a través del hilio, cortical delgada (menor de 3 mm).

Se definió subtipo Luminal A y Luminal B, de acuerdo a positividad de receptores hormonales y expresión de Ki67 menor o mayor de 20% respectivamente.

Se evaluó el tamaño tumoral promedio preoperatorio mediante estudio por imágenes, ecosografía y RMI cuando estuvo indicada.

Se documentaron complicaciones y se realizó un cuestionario de satisfacción a cada paciente y médico al mes de la cirugía, reportando su grado de satisfacción como muy bueno, aceptable y malo.

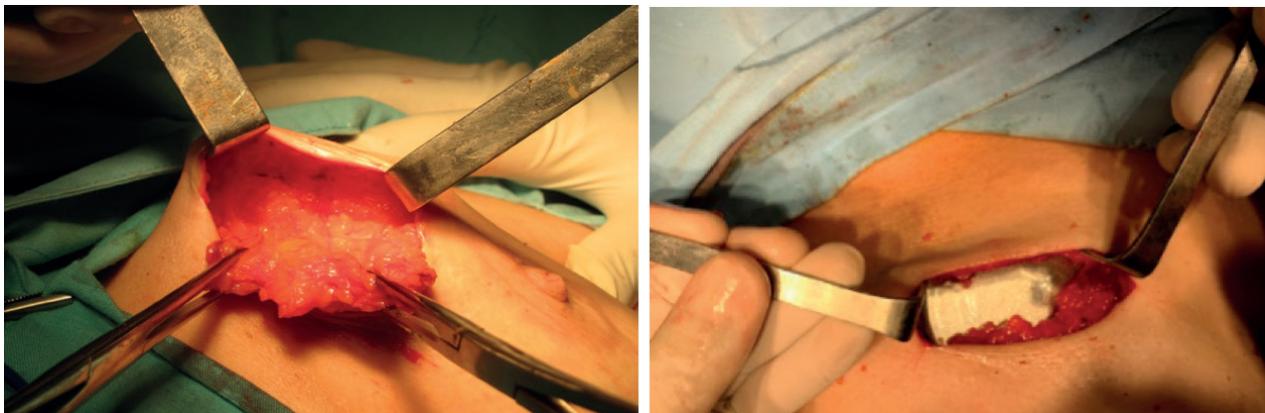
A todas las pacientes candidatas se les ofreció tratamiento estándar vs IORT.

Técnica quirúrgica

Primero, se realiza la cirugía cuadrantectomía, con los mismos criterios de la cirugía conservadora estándar, resección de superficie (subcutáneo) a profundidad (fascia pectoralis). La evaluación intraoperatoria definirá los márgenes y la centralidad de la lesión en la pieza. Seguido de la biopsia del ganglio centinela, con estudio intraoperatorio que tendrá que ser negativo para proceder al tratamiento radioterápico completo. Luego se preparan los colgajos, 3-4 cm alrededor del lecho, realizando una disección en superficie y profundidad, clave para definir el blanco a tratar. A continuación se prepara el campo a irradiar, emplazando un disco de aluminio (anterior) y plomo (posterior) por delante del músculo y fascia, procediendo al cierre de los

colgajos por delante del disco y la medición del espesor glandular, dato que determina la energía a administrar (Figura 1).

Figura 1. Colgajos glandulares (blanco a tratar) y emplazamiento de disco de protección.

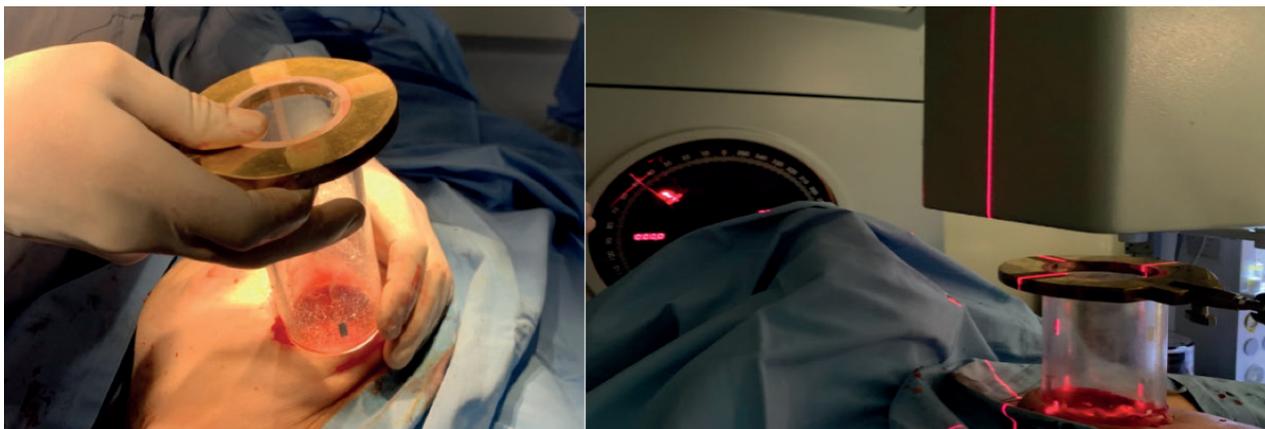


Técnica de radioterapia

La radioterapia se realiza en el mismo espacio físico que la cirugía: un búnker de radioterapia devenido quirófano, con un acelerador lineal que permite amplio rango de energías (6 MeV-12 MeV) que nos da versatilidad para definir la energía necesaria para alcanzar la dosis terapéutica.

La técnica es la descrita por el Dr U Veronesi.⁶ Una vez preparado el campo a irradiar por el cirujano mastólogo, se utilizan conos acrílicos (colimadores) para dirigir la radiación hacia el blanco. Estos conos pueden ser de 4, 5, 6 o 7cm de diámetro interno y mediante ellos (sumado al disco de protección) se logra que la radiación se limite exclusivamente a los colgajos glandulares definidos. Una vez colocado y fijado el colimador; se alinea el haz de radiación y se procede a aplicar la radioterapia intraoperatoria (Fig 2). El tiempo total de tratamiento para un caso con radiación dosis completa de 2000 cGy es de 5 minutos aproximadamente. En el caso que se decida realizar IORT con criterio de Boost se administran 1000 cGy, seguido de radioterapia externa al volumen mamario y a las áreas ganglionares de ser necesario.

Figura 2. Posicionamiento del colimador y alineación del acelerador



Para este trabajo se definió dosis completa, una dosis de 2000 cGy y el Boost intraoperatorio una dosis de 1000 cGy que se propuso frente a axila positiva o tumores mayores a 3 cm o más de un foco.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se propuso el tratamiento a 53 pacientes que cumplían con los criterios de selección. 39 pacientes recibieron la modalidad de radioterapia intraoperatoria como estrategia de abordaje. Se excluyeron 14 mujeres por dificultad en la financiación. Las características clínicas de presentación se muestran en la tabla 1.

El promedio de edad de las pacientes fue de 68 años, todas menopáusicas al momento del diagnóstico.

El 73% de los casos correspondieron a tumores ductales NOS, y el 83% a inmunofenotipo luminal A.

Todas las pacientes presentaron estadios iniciales al diagnóstico, con un tamaño tumoral promedio de 12.8 mm. Se realizó biopsia de ganglio centinela en todas las mujeres, con un promedio de ganglios resecados de 2.4.

El 86.8% (34 pacientes) recibieron dosis completa, mientras que el 13.2% (5 pacientes) recibieron únicamente boost del lecho mamario con radioterapia externa posterior; 3 pacientes por axila positiva intraoperatoria y dos pacientes por lesión a dos focos contiguos.

El periodo de seguimiento fue en promedio de 18,9 meses con un rango de 6 a 36 meses. No se diagnosticaron recaídas locales o sistémicas durante el periodo.

Tabla 1. Características clinicopatológicas de la cohorte de pacientes analizadas. AP: anatomía patológica

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS	Sin Cáncer
Edad promedio al diagnóstico	68,15
Tamaño tumoral promedio por AP (mm)	12,8
IHQ	
Luminal A	83,3 %
Luminal B	16,20 %
Tipo histológico	
Ductal	73,70%
Lobular	15,80%
Mucinoso	2,60%
Papilar	2,60%
Micropapilar	2,60%
Tubular	2,60%
cT (mm)	11.8 (5-23)
pT (mm)	12.8 (5-30)
cN0	0
pN1	3
BGC promedio ganglios resecados	2.4

5 pacientes (12.8%) presentaron complicaciones agudas: 2 pacientes infección de herida quirúrgica, 2 pacientes con hematoma leve a moderado infectado y 1 paciente seroma moderado. Las cinco pacientes fueron manejadas con tratamiento médico ambulatorio.

Todas las pacientes y sus cirujanos respondieron como muy bueno el resultado estético en cada caso, y no fueron reportadas cicatrices defectuosas, fibrosis mamarias agudas ni deformidades en el proceso reparativo.

En relación a la factibilidad, en 3 pacientes (7%) de 39 no pudimos predecir el estatus axilar positivo y en 3 (7%) pacientes hubo más de 5mm de diferencia entre cT y pT.

Respecto de la accesibilidad de las pacientes según distancia de localidad de residencia al centro de radioterapia más cercano, el 89% de las pacientes (35) residen fuera de la ciudad de Rosario. La distancia promedio desde las distintas localidades al centro de terapia radiante más próximo es de 141.6 Km, con un rango de 40 a 500 Km.

CONCLUSIONES

La RI esta validada como una alternativa en el tratamiento conservador del cáncer de mama, basada en la personalización del tratamiento radioterápico, controlando la enfermedad, y mejorando la calidad de vida de las pacientes al reducir los tiempos en los esquemas de tratamiento. La técnica del boost permite a las pacientes realizar parte de la dosis el día de la cirugía y luego completar, en forma ambulatoria, la radiación del volumen mamario y áreas ganglionares según fuere necesario.

Este reporte preliminar de 39 pacientes con 18.9 meses de seguimiento y sin recaídas locales ni sistémicas, refuerza la idea de que la RI es una opción válida en pacientes correctamente seleccionadas. Se trataron con RI a dosis completa el 86% de las pacientes, y en el 82% la predicción del cT y del cN fue equivalente a la evaluación en la biopsia postoperatoria, lo que demuestra una alta factibilidad. Se reportaron escaso número de complicaciones, todas resueltas con tratamiento médico y los resultados estéticos fueron calificados como muy buenos en todos los casos por médicos y pacientes mediante encuestas realizadas al mes del tratamiento. La posibilidad de recibir el tratamiento completo en una sola dosis muestra una notoria mejora en la accesibilidad evitando que muchas pacientes deban trasladarse a diario o incluso modificar temporalmente su lugar de residencia, reflejo de la mejora en la calidad de atención y satisfacción que le estamos brindando a nuestras pacientes a la hora de indicar el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Burstein HJ, G Curigliano 2, B Thürliman et. al; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1216-1235. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. ◀
2. Jones BM, Green S. Modern radiation techniques in early stage breast cancer for the breast radiologist. Clin Imaging. 2021 Jun 30;80:19-25. ◀
3. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 30;8(8):CD007077. ◀
4. Polgar C, Van Limbergen E, and Potter R, et al (2010) Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) Radiother Oncol 94(3) 264–73 ◀
5. Smith BD, Arthur DW, and Buchholz TA, et al (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(4) 987–1001 ◀
6. Veronesi U, Giovanna Gatti, Alberto Luini, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. Breast J. 2003 Mar-Apr;9(2):106-12. ◀

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.